

Aus der
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie der
Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner
Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin
und Osteologie
unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Hadji
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Einfluss einer schriftlichen oder mündlichen Patientenerinnerung unter
Alltagsbedingungen auf die Compliance hinsichtlich der Einnahme eines
Aromatasehemmers in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms im
Vergleich zur Standardaufklärung, im Rahmen der Versorgungsforschung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ioannis Kyvernitakis
aus Heraklion – Griechenland
Marburg, 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

am 04.10.2012

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Herr Professor Dr. med. Matthias Rothmund
Referent:	Herr Professor Dr. med. Peyman Hadji
1. Korreferentin:	Frau Professor Dr. med. Maritta Kühnert

„Das ist der große Irrtum unserer Tage in der Behandlung des menschlichen Körpers, dass die Ärzte die Seele vom Leib trennen“

Platon

(427-347 v. Christus)

Frau Cary von Heydwohlf

und meinen Eltern

in Dankbarkeit und Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1.0 Einleitung	10
1.1. Das Mammakarzinom	10
1.1.1 Epidemiologie	10
1.1.2 Ätiopathogenese	10
1.1.3 Histopathologie	12
1.1.4 Lokalisation, Ausbreitung und Metastasierung	13
1.1.5 Prognose	15
1.1.6 Diagnostik	16
1.1.7 Therapie des primären Mammakarzinoms	17
1.1.8 Nachsorge und Therapiebegleitung	23
1.2 Compliance	25
1.2.1 Definition der Compliance	25
1.2.2 Definition Persistenz	25
1.2.3 Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms	25
1.2.4 Ursachen einer mangelnden Compliance	26
1.2.5 Wie lässt sich die Compliance verbessern?	27
1.3 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms und Compliance	28
1.4 Relevanz und therapeutische Konsequenz	29
2.0 Fragestellung-Zielsetzung der Studie	30
2.1 Primäres Zielkriterium	30
2.2. Sekundäre Zielkriterien	30
3.0 Material und Methoden	31
3.1 Studiendesign und Studienablauf	31
3.1.1 Studiendesign	31
3.1.2 Studienablauf und Übersicht	31
3.1.3 Übersicht Studiendesign	32
3.1.4. Zeitplan der Untersuchungen	32
3.1.5 Screeningprozedere und Patientenrekrutierung	33

3.2 Studienpopulation	33
3.2.1 Definition der Zielpopulation	33
3.2.2 Einschlusskriterien	33
3.2.3 Ausschlusskriterien	34
3.2.4 Randomisation	34
3.2.5 Ausscheiden von Patientinnen und Drop-Out	34
3.2.6 Verblindung.....	35
3.3 Beschreibung der Messmethoden	35
3.3.1 Hintergrund.....	35
3.3.2 Messung der Compliance.....	35
3.3.3 Praktische Durchführung der Compliancemesung	38
3.3.4 Messung der Sekundärparameter	38
3.4 Intervention	38
3.4.1 Schriftliche Intervention	39
3.4.2 Telefonische Intervention	39
3.5 Belastung und Risiko	40
3.5.1 Projektbedingte Handlungen am Patienten.....	40
3.5.2 Routineuntersuchungen	40
3.5.3 Abbruchkriterien.....	41
3.6 Dokumentation	41
3.6.1 Patientendokumentationsbögen (CRFs)	41
3.6.2 Datenqualität und Datenschutz	41
3.7 Statistik- und Analyseplan.....	42
3.7.1 primäres Zielkriterium	42
3.7.2 Hypothesentest.....	42
3.7.3 Fallzahlschätzung	43
3.7.4 Analyse des primären Endpunktes.....	44
3.8 Ethische, rechtliche und administrative Aspekte.....	44
3.8.1 Ethikkommission	44
3.8.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung.....	44
4.0 Ergebnisse	46
4.1 Basisauswertung und Beschreibung des Gesamtkollektivs	46

4.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Interventionsgruppen	46
4.1.2 Alter und Kinderzahl	47
4.1.3 Menopausenstatus	48
4.1.4 Berufliche Tätigkeit und Ausbildung	48
4.1.5 Histologie und Tumorangaben.....	49
4.1.6 Primärtherapie	52
4.1.7 Adjuvante Therapie.....	53
4.1.8 Nebendiagnosen und Begleittherapie	54
4.1.9 Medikation	54
4.2 Einjahresauswertung und Compliance-Berechnung	54
4.2.1 Compliance Patient: Patient Self-Report	54
4.2.3 Compliance Rezeptkontrolle	56
4.2.5 Gründe für Nichteinnahme von Medikamenten und Menopause rating scale	60
4.2.6 Therapieabbruch (Kaplan Meier)	67
4.2.7 Persistence	70
4.2.8 Compliance	72
5.0 Diskussion	75
5.1 Interventionen und Compliance	76
5.2 Gründe für (Non-)Compliance	78
5.2.1 Menopause rating scale (MRS)	79
5.2.2 Patientenprofile für Compliance	80
5.3 Schlussfolgerung	80
6.0 Zusammenfassung	82
6.1 Deutsche Zusammenfassung	82
6.2 Englische Zusammenfassung	84
7.0 Anhang	86
7.1 Fragebogen	86
7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	91
7.2.1 Abbildungsverzeichnis	91
7.2.2 Tabellenverzeichnis.....	91
7.3 Literaturverzeichnis	91
7.4 Tabellarischer Lebenslauf	98

7.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer	99
7.6 Danksagung.....	99
7.7 Ehrenwörtliche Erklärung	100

Abbreviaturverzeichnis

Abb.	Abbildung
AH	Aromatasehemmer
AI	Aromataseinhibitor
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting And Data System
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
CA	Cancer Antigen
ca.	circa
CEA	Carcinoembryonic antigen
CRF	Case Report Form
CT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Karzinoma in Situ
ER	Östrogenrezeptor
ERT	Estrogen Replacement Therapy
ET	Endokrine Therapie
ggf.	gegebenfalls
HRT	Hormone Replacement Therapy
LCIS	Lobuläres Karzinoma in Situ
LR	Lokalrezidiv
MPR	Medication Possession Ratio
MRM	Modified Radical Mastectomy
MRS	Menopause Rating Scale
Pat.	Patient
S.	Seite
s.	siehe

Tbl.	Tabelle
TNM	Tumor-Nodes (Lymphknoten)-Metastasen
u.	und
u.a	unter anderen
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

1.0 Einleitung

1.1. Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

In der *Bundesrepublik Deutschland* erkranken pro Jahr fast 60 000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau und für 29% aller Malignom-Neuerkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 64 Jahren. Das Risiko einer Frau, irgendwann im Leben an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 12 % (GeKiD, 2010).

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2005 in Deutschland knapp 17 455 Frauen an Brustkrebs. Vor dem kolorektalen und dem Bronchialkarzinom nahm die Brustkrebserkrankung bezüglich der Sterblichkeit an Malignomerkrankungen mit 17,8 % den 1. Platz ein. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 60 Jahren war jeder zweite Todesfall krebsbedingt. Das Mammakarzinom war für 27 % aller Krebstodesfälle bei Frauen zwischen 35 und 60 Jahren verantwortlich. Die ersten 5 Jahre nach Diagnose überleben ca. 76 %. Das tumorabhängige Überleben für die ersten 5 Jahre liegt bei 83 %. (Kreienberg R, 2004), (Statistisches Bundesamt, 2005)

Epidemiologische Daten des Mammakarzinoms aus den *Vereinigten Staaten* berichten über zwei Erkrankungsgipfel im 50. und um das 70. Lebensjahr. Anderson et al. (Anderson, Reiner et al. 2007) haben in einer Querschnittsstudie mit über 600.000 eingeschlossenen Patientinnen aus 13 amerikanischen Bundesstaaten die Entwicklung des Mammakarzinoms von 1950 bis 2003 analysiert. Es wurde gezeigt, dass die Inzidenz des Mammakarzinoms seit 1989 nach Einführung des Mammographiescreenings abfällt.

1.1.2. Ätiopathogenese

Die Ursache des Mammakarzinoms ist letztlich unbekannt, es sind jedoch eine Reihe von Faktoren bekannt, die das Risiko der Entstehung eines Mammakarzinoms erhöhen. Diese Risikofaktoren kann man unterteilen in genetische Disposition, hormonellen- und Lebensstilfaktoren. Die *genetische Disposition* wird bei ca. 5% der Fälle als Ursache gesehen. Hierfür wurden zwei Gene detektiert, das BRCA1- und BRCA2-Gen (Breast Cancer Gene 1 bzw. 2). Für Trägerinnen dieser Gene besteht ein 80 – 85%iges Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2005).

Bekannt sind eine Reihe von Faktoren die eine positive Korrelation zur Mammakarzinomerkrankung wie z.B. frühe Menarche, späte Menopause, hohes Alter bei der ersten Schwangerschaft und Kinderlosigkeit zeigen (Dietrich, 2007). Barnett et al. haben in einer Epidemiologischen Studie mit 4.560 Frauen mit invasivem Mammakarzinom den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Mammakarzinomrisiko untersucht. Es konnte nicht gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Prognose der Erkrankung und der Menarche, Menopause oder des Zigarettenrauchens besteht. Eine Zunahme des BMI hat dagegen eine schlechtere Prognose in der Mortalität des Mammakarzinoms dargestellt (Barnett G., 2008).

In der deutschen S3 Leitlinie von 2008 wurden ebenfalls die *Lebensstilfaktoren* und deren Einfluss auf die Erkrankung genannt. Übergewicht bzw. Gewichtszunahme nach der Menopause, Rauchen, Alkoholkonsum und geringe körperliche Aktivität scheinen das Brustkrebsrisiko zu steigern. Mit steigender Lebenserwartung der Frau steigt auch das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (Friedenreich CM, 2002), (Chu SY, 1991), (Huang Z, 1999).

Seit langem ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen *Hormonen* und dem Auftreten des Mammakarzinoms besteht. Über den Effekt der exogenen, alleinigen Östrogenzufuhr oder der Kombinationstherapie von Östrogenen und Gestagenen bei einer Hormonersatztherapie in der Postmenopause sind kontroverse Meinungen bekannt. 1997 wies die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer nach, dass das Risiko für das Mammakarzinom bei fünfjähriger Anwendung einer Hormonersatztherapie 1,36fach erhöht ist (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997). Stanford et al. konnten jedoch keine Risikoerhöhung finden (Stanford JL, 1995). Das relative Risiko beträgt 1,5 (normales Risiko 1,0), dies entspricht dem erhöhten Risiko einer späten Erstgebärenden (z.B. Risikoerhöhung bei Adipositas: 2, familiäre Belastung: 4, frühe Menarche, späte Menopause: 2). Gegenwärtig muss man davon ausgehen, dass auf 1000 Frauen unter 5-jähriger HRT-Einnahme 2 Mammakarzinome mehr gefunden werden als in einer Placebogruppe. Unter ERT zeigte die WHO Studie ein erniedrigtes Risiko für Mammakarzinome. Die französische E3N-Studie zeigt ein erniedrigtes Mamma-Ca Risiko unter transdermalen ERT mit oraler Applikation eines mikronisierten Progesterons (Utrogest). Zusammenfassend scheint die Inzidenz des Mammakarzinoms unter HRT (Hormon Replacement Therapy) erhöht zu sein. Weitgehend gesichert ist (durchgängig

durch die unterschiedlichsten Studientypen), dass die Mortalität durch Mammakarzinome unter HRT nicht erhöht ist (K. Goerke, 2008).

1.1.3 Histopathologie

Unter dem Begriff Mammakarzinom wird eine Vielzahl von histologisch unterschiedlichen Tumoren zusammengefasst, die sich im Erscheinungsbild und ihrer malignen Potenz wesentlich voneinander unterscheiden.

Mammakarzinome sind *maligne Proliferationen des Drüsengewebes der Mamma*. Man unterscheidet duktale und lobuläre Karzinome, wobei man annimmt, dass 85% aller Mammakarzinome aus den terminalen Duktusepithelien hervorgehen. In den meisten Fällen halten sich die Karzinome zunächst an die natürlichen Grenzen, die durch die Milchgänge oder Drüsenläppchen gebildet werden (Gause A, 1994) (Riede UN, 1995).

Zur Befund- Beschreibung nach (Untch, 2004) gehören 5 Faktoren:

- Histopathologische Klassifikation
- pTNM Klassifikation
- Tumorgrading
- Lymphknotenstatus
- Hormonrezeptorstatus

(Lebeau A, 1998) et al. beschreiben die derzeit gültige histologische Klassifikation der Mammakarzinome als Modifikation der WHO-Klassifikation (1991) durch Rosen und Obermann (1992) wie folgt:

Nicht invasive Karzinome

- Intraduktales Karzinom in situ (DCIS)
- mit Paget-Erkrankung der Brustwarze
- Lobuläres Carcinoma in Situ (LCIS)

Invasive Karzinome

- invasives duktales Karzinom mit Paget-Erkrankung der Brustwarze
- invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente
- invasives lobuläres Karzinom
- muzinöses Karzinom

- medulläres Karzinom
- invasives papilläres Karzinom
- tubuläres Karzinom
- adenoid-zystisches Karzinom
- sekretorisches (juveniles) Karzinom
- apokrines Karzinom
- Karzinom mit Metaplasie
- Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
- Zystisch-hypersekretorisches Karzinom mit Invasion
- Karzinom mit endokriner Differenzierung
- glycogenreiches Karzinom
- lipidreiches (lipidbildendes) Karzinom
- invasives kribriiformes Karzinom

Der postoperative Tumor- Nodal- Metastasen- Status (pTNM) ist zur adjuvanten Therapieentscheidung notwendig. Die einzelnen Faktoren sind voneinander unabhängige Prognosefaktoren.

1.1.4 Lokalisation, Ausbreitung und Metastasierung

Mammakarzinome sind am häufigsten im oberen äußeren Quadranten der Brust lokalisiert (54%). Im oberen inneren Quadranten wachsen 15%, im unteren inneren 5%, im unteren äußeren 10% und im Mamillenbereich 16% der Tumore (Pschyrembel, 2004).

Die Tumorzellen können sich lokal-segmental in den Milchgängen und Bindegewebssepten, über die Lymphabflusswege oder hämatogen ausbreiten. Die Lymphabflussbahnen führen über kutane, subkutane, fasziale und intramammäre Plexus in die axillären und retrosternalen Lymphknotenketten. Die axillären Lymphknoten sind am häufigsten befallen.

Eine direkte Korrelation besteht zwischen der *Größe des Primarius*, seiner Proliferationsfähigkeit und dem Befall axillärer Lymphknoten: Bei einer Tumorgöße bis 1 cm findet man in 10-25% der Fälle axilläre *Lymphknotenmetastasen*. Bei größeren Tumoren von 2 cm ist dies bei 40-60% und bei Tumoren von mehr als 5 cm Durchmesser bei 75% aller Tumoren der Fall. Je größer der Tumor, um so höher ist die Wahrscheinlichkeit einer bereits eingetretenen Lymphknotenmetastasierung.

Die *hämatogene Metastasierung* des Mammakarzinoms bevorzugt in absteigender Häufigkeit folgende Organe: Skelettsystem, Haut, Pleura, Lungen, Leber und Gehirn. Im Skelettsystem werden die Metastasen in osteolytische und osteoplastische unterteilt. Das Mammakarzinom ohne distante Metastasierung ist per definitionem kurabel, wohingegen das Mammakarzinom mit manifester hämatogener Aussaat inkurabel bleibt. (Dietrich, 2007)

Tabelle 1 pTNM Klassifikation des Mammakarzinoms aus (Baltzer, 2000)

pT-Primärtumor

- pTx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT0 kein Anhalt für Primärtumor
- pTis Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder Morbus Paget der Mamille
- pT1 Tumor 2 cm oder kleiner in größter Ausdehnung
- pT1a Tumor 0,5 cm oder weniger
- pT1b Tumor mehr als 0,5 cm aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
- pT1c mehr als 1 cm aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
- pT 2 Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 5 cm
- pT 3 Tumor mehr als 5 cm
- pT4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
- pT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand
- pT4b mit Ödem, Ulzerationen der Brusthaut, Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Mamma
- pT4c 4a und 4b gemeinsam

pT4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

pN- Regionäre Lymphknoten

- pNx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
- pN 1a nur Mikrometastasen
- pN 1b Metastasen, mindestens eine größer als 0,2 cm
 - i Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm aber alle kleiner als 2 cm
 - ii Metastasen in vier und mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm aber alle kleiner als 2 cm
 - iii Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus, alle kleiner als 2 cm
 - iv Metastasen in Lymphknoten 2cm oder größer
- pN 2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

pN 3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM- Fernmetastasen

- pMx Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM 0 keine Fernmetastasen

pM 1 Fernmetastasen

Das *histopathologische Grading* zur Beurteilung des Malignitätsgrades erfolgt nach einer Einteilung von Bloom und Richardson. Dabei werden seine histologische Architektur mit jener des Ursprungsgewebes verglichen, die Struktur der Zellkerne beurteilt, die Anzahl der Mitosen bestimmt und in 3 Kategorien (G1: gering aufgehobene Differenzierung – G3: Entdifferenzierung, anaplastischer Tumor) eingeteilt. (Lebeau, 2007)

1.1.5 Prognose

Als lokale bzw. lokoregionale Rezidive werden bezeichnet: das Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße. (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2008)

Die *Heilungsrate* des Mammakarzinoms liegt global betrachtet bei ca. 40-45%. Die Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms der letzten Jahre wird in hochindustrialisierten Ländern mit konsequent angewandten Früherkennungsprogrammen sogar von einem Rückgang der Mortalität begleitet. Erfreulicherweise nimmt die Zahl früh erkannter Karzinome stetig zu. (Dietrich, 2007)

Die *Prognose* und die Heilungsrate des Mammakarzinoms werden auch in der aktuellen S3 Leitlinie ausführlich präsentiert:

Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung treten mit einer Häufigkeit von 5–10 % (nach 10 Jahren) auf. Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 65 (45–79)%. (Haffty B. G., 1991). Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie werden in 4 (2–20) % und Rezidive in der Axilla in 1 (0,1–8) % beobachtet. Diese Patientinnen weisen ein 5-Jahres-Überleben von 50 (24–78) % bzw. 55 (31–77) % auf (Haffty, BG et al. 1991). An verschiedenen Stellen gleichzeitig auftretende lokoregionale Rezidive werden mit einer Häufigkeit von 16 (8–19) % beobachtet und sind mit einem 5-Jahres-Überleben von 21 (18–23)% verbunden (Karabali-Dalamaga S., 1978). Der Verlauf und das biologische Verhalten des In-Brust-Rezidivs nach BET und des Lokalrezidivs nach MRM unterscheiden sich nicht wesentlich (Halverson K. J., 1992), (Jobsen J. J., 2001), (Katz A., 2001), (van Tienhoven G., 1999).

Für beide Konstellationen finden sich ohne Unterschiede die gleichen prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf. Beim Auftreten eines lokalen Rezidivs gelten die primären Prognosefaktoren weiter. (EBCTCG, 1998), (Haylock B. J., 2000), (Huang E., 2002), (Newman L.A., 1998), (Taylor M. E., 1995)

Prognostische Faktoren für das Auftreten eines lokalen/lokoregionalen Rezidivs nach MRM oder BET:

- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Tumorgroße (maximaler Durchmesser)
- Grading
- Hormonrezeptorstatus
- Resektionsstatus (R0/R1/R2)
- Fokalität (unifokal > multifokal > inflammatorisches LR)

Ein Lokalrezidiv bzw. ein lokoregionales Rezidiv werden lokal therapiert. Bei operablen Fällen ist eine komplette Exzision des Rezidivtumors anzustreben. (Schwaibold F., 1991).

Wird hiermit eine lokale Tumorkontrolle bewirkt, ist ein Langzeitüberleben möglich (Halverson K. J., 1992). Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl (Schwaibold F., 1991). Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden (Borner M., 1994), (Haylock B. J., 2000). Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt (Haylock B. J., 2000).

1.1.6 Diagnostik

In den letzten Jahren hat sich die Diagnostik in der Senologie stark weiterentwickelt. Als diagnostische Maßnahme steht neben der *Inspektion und palpatorischen Untersuchung* (AGO ++), schon seit langem die *Mammographie* (AGO ++) zur Verfügung. Die Mammographie ist das Standardscreeningverfahren zur Früherkennung. Neben der Mammographie dient die Galaktographie zur Diagnosefindung bei Mamillenabsonderungen und -einziehungen. In den letzten Jahren hat die *Sonographie* (AGO ++) der Brust an Bedeutung zugenommen. Sie dient zur Differenzierung von zystischen und soliden Knoten. Durch Weiterentwicklung von hochauflösenden Schallköpfen und computergesteuerter Technik hat der Stellenwert der Sonographie als praktische Methode zugenommen. So

empfehlen die S-3-Leitlinien (1. Aktualisierung 2008) bei auffälligem klinischem Untersuchungsbefund für Patientinnen bis 40 Jahren zur Abklärung die Sonographie. Erst bei Patientinnen über 40 Jahren wird als erstes eine Mammographie empfohlen. Es gibt auch die Möglichkeit, eine Kernspin- Mammographie mit Gadolinium-Kontrastierung durchzuführen. Man hat hierbei gute Ergebnisse bei prämenopausalen Frauen mit mastopatischer, dichter Mamma erzielt. Auch ist der Einsatz des *Kernspintomogramms* (AGO +/-) bei bestimmter Histologie, wie dem Lobulären Ca, nach neuster Leitlinie indiziert, da es den anderen diagnostischen Methoden hier überlegen ist. Es können Mammakarzinome von einer Größe < 5mm dargestellt werden. Als Standardmethode zur Detektion hat sich der Kernspin aber nicht durchsetzen können. Als *invasive diagnostische Maßnahmen* stehen die Feinnadelbiopsie (FNP) und die Stanzbiopsie (AGO ++) zur Verfügung, die als Diagnoseverfahren zum Einsatz kommen, deren histologische Ergebnisse die primäre operative Therapie konkretisieren können. Dieses Vorgehen empfehlen die Leitlinien bei BI-RADS IV und V. Das Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS) ist eine Klassifikation des American College of Radiology (ACR) in der Befundung von Mammographien. (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2008)

1.1.7 Therapie des primären Mammakarzinoms

Es ist allgemein akzeptiert, dass die optimale Behandlung des Mammakarzinoms die enge Kooperation verschiedener Fachdisziplinen (ein ‚breast multidisciplinary team‘ besteht aus Röntgendiagnostiker, Operateur, Pathologe, Strahlentherapeut, Gynäko-Onkologe und bei Bedarf Psychologe) voraussetzt. Nur in enger Absprache sind optimale Therapieerfolge erzielbar (BASO Association of breast surgery 2009).

1.1.7.1 Operative Verfahren

Der operativen Sanierung geht die exakte histologische Sicherung (Stanzbiopsie, offene Gewebsentnahme) voraus. Je nach Ausdehnung des Befundes kann diese erste operative Intervention eine diagnostische oder auch die endgültige operative Maßnahme sein (Bland 1981; 2007). Das Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine *brusterhaltende Therapie* (BET, AGO ++) mit nachfolgender Bestrahlung bezüglich des Überlebens der alleinigen *modifiziert radikalen Mastektomie (MRM)* gleichwertig (Statement Allg-4).

Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM, AGO ++) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden. Der Wunsch der Patientin ist entscheidend.

Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mit Hilfe der Sentinellymphknotenentfernung (SLNE) erfolgen. Die SLNE ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladisektion gleichwertig. Die Morbidität nach SLNE ist im Vergleich zur Axilladisektion signifikant reduziert. Bei Patientinnen, die keine SLNE erhalten können oder die einen positiven SLN aufweisen, sollte eine axillare Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II erfolgen (2008).

1.1.7.2 Strahlentherapie

Unter Berücksichtigung der Leitlinien sollte ermittelt werden, welche Patientinnen für eine adjuvante Strahlentherapie in Betracht gezogen werden muss. Alle Brustkrebspatientinnen sollten postoperativ in einer Tumorkonferenz vorgestellt werden, um die weitere Therapie festzulegen (BASO Association of breast surgery 2009).

Das Rezidivrisiko wird durch die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie gesenkt. Bei hohem Lokalrezidivrisiko wird sogar das Gesamtüberleben verbessert. Indiziert wäre eine postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie bei T3/T4 Tumoren, R1 und R2 Resektion und Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten können von einer adjuvanten Radiotherapie profitieren (Statement RT-4).

Nach Rezidivoperation sollte eine Bestrahlung interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. (2008)

1.1.7.3 Systemische adjuvante Therapie

1.1.7.3.1 Endokrine Therapie

Estrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) sind *Steroidrezeptoren*, die zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren NR3I (nuclear receptor subfamily 3, group I) zählen und durch die Steroidhormone Estrogen und Progesteron aktiviert werden (Dahlman-Wright, Cavailles et al. 2006). Diese Steroidhormone können das Wachstum des Mammakarzinoms fördern, wenn deren Gewebe diese Rezeptoren besitzen. Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren sind die Einsatzpunkte der endokrinen Therapie.

Alle Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom können potentiell von einer antihormonellen Therapie profitieren. Frauen mit hormonrezeptor negativem invasivem Tumor profitieren von der Hormontherapie nicht. Die Hormontherapie kann die Mortalität um bis zu ca. 30% reduzieren. Dieser Effekt hängt vom Hormonrezeptor, Patientenalter und einer gleichzeitigen Chemotherapie ab. Die Entscheidung, ob eine Hormontherapie anzusetzen ist, müsste auf dem absoluten Nutzen und die Risiken der Nebenwirkungen der Therapie basieren. Aktuelle Möglichkeiten der endokrinen Therapie enthalten Tamoxifen, Aromatasehemmer (Anastrozol, Examestan, Letrozol), Gestagene, LHRH (luteinising hormone releasing hormone) und Oophorektomie durch Radiotherapie, laparoskopisch oder per Laparotomie.

In den letzten 10 Jahren publiziert die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) evidenz-basierten Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung des Mammakarzinoms (Thomssen, Scharl et al. 2011):

Adjuvante Endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen:

Der menopausaler Status erfolgt am besten durch die Menstruationsanamnese, sowie durch die Messung der FSH- und Östradiolspiegel. Niedrige AMH (Anti-Müller Hormone) sind ein Indikator für reduzierte Ovarialreserven und der chemotherapie-induzierten Amenorrhoe (CRA) bei Chemotherapie-behandelten Patientinnen.

Standard Therapien bei prämenopausale Patientinnen sind Tamoxifen allein (20mg/die für 5 Jahre, AGO ++) oder die Kombination aus GnRH und Tamoxifen (AGO +); bei hohem oder mittlerem Risiko wird zuvor eine Chemotherapie durchgeführt. GnRHAs (Gonadotropin releasing hormone analogues) führen zu einer reversiblen Ovarialsuppression, die für die therapeutische Aktivität ausreichend ist. Die letzten gestalten eine Alternative, in Fällen wo Kontraindikationen für Tamoxifen bestehen (AGO +). GnRHAs sollten für mindestens 2 Jahre verabreicht werden, wobei die optimale Dauer für diese Therapie nicht nachgewiesen ist. Die Kombination aus GnRHAs und Aromatasehemmern (AGO -) ist bei Estradiolkonzentrationen in prämenopausalen Frauen, aufgrund der Erfolglosigkeit, nicht indiziert (Aebi S. 2010). Bei relevanten Kontraindikationen gegen Tamoxifen kann die Kombination von GnRH und Aromatasehemmern überlegt werden (AGO +/-). Adjuvante Therapie mit Aromatasehemmern gestalten eine valide Option für prämenopausale Patientinnen, die nach 5 Jahren Tamoxifen in die Postmenopause kommen (AGO+).

Adjuvante Endokrine Therapie postmenopausaler Patientinnen:

Nach den aktuellen Leitlinien, alle Tumoren die mindestens 1% positiven Zellen für Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren nachweisen, sind als endokrin sensitiv zu betrachten und die Patientinnen sind dann Kandidatinnen für eine endokrine Therapie.

Postmenopausale Frauen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten entweder als ‚up-front‘ Therapie (AGO +) oder sequentiell mit Aromatasehemmern (TAM gefolgt von AI oder AI gefolgt von TAM) (AGO ++) oder mit Tamoxifen für 5 Jahre (AGO +) behandelt werden. Die meisten postmenopausale Frauen die Aromatasehemmer zur Rezidivrisikoreduzierung einnehmen, bekommen entweder die AH als primäre Therapie oder setzen sie nach 2-3 Jahren Tamoxifeneinnahme fort. Die Einnahmezeit der Aromatasehemmer sollte die 5 Jahre nicht überschreiten. Im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen allein, haben die Aromatasehemmer als Primärtherapie, sequentiell oder als verlängerte Therapie das rezidivfreie Überleben verbessert und das Rezidivrisiko reduziert (Burstein H. 2010). Die Administration von AI reduziert die zirkulierende Estradiolkonzentrationen in fast nicht detektierbare Mengen (Schorge J., Williams Gynecology 2008).

Nebenwirkungen der adjuvanten antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms:

Der gewünschte Östrogenentzug kann häufig klimakterische Beschwerden provozieren bzw. verstärken. Es stellen sich 4 wichtige Eckpunkte in der Beurteilung der Nebenwirkungen dar (Hadji P., 2011):

- Vasomotorische Symptome
- Urogenitale Symptome
- Muskuloskelettale Probleme/ Arthralgien
- Minderung der kognitiven Funktionen

Bei 2 Drittel aller postmenopausalen Frauen treten *vasomotorische Beschwerden* auf, wie z.B. Hitzewallungen. In unseren Patientenkollektiv, nämlich Brustkrebspatientinnen treten diese Symptome häufiger und ausgeprägter auf. Zur Behandlung stehen hormonfreie

Therapien wie z.B. Clonidin und Antidepressiva und alternative Behandlungsverfahren zur Verfügung. Desweiteren bewirkt die Östrogensuppression *urogenitale Symptome*. Hier wird hauptsächlich die vaginale Trockenheit als sehr belastend empfunden. Diese findet sich in 19% der Fälle und kann zu einer Dyspareunie mit Libidoverlust führen. Vaginale Gleitmittel und Feuchtigkeitscremes können die Symptome lindern. In ausgeprägten Fällen kommt der Einsatz von topischen Estriol in Betracht. *Muskuloskelettale Probleme und Arthralgien* sind Teil des natürlichen Alterungsprozesses. Durch den Antihormon-induzierten Östrogenentzug werden diese Beschwerden ev. intensiver. Unter AH werden die Arthralgien 6-8% häufiger als unter Tamoxifen beobachtet. In den jeweiligen Fachinformationen werden die Artralgiehäufigkeiten wie folgt angegeben:

- Anastrozol 35,6%
- Letrozol 28,5%
- Examestan 18%

Ziel der vorgeschlagenen Massnahmen sind die Schmerzlinderung und Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen. Es werden hauptsächlich die Lebensstiländerung (Ernährungs- und/oder Bewegungsgewohnheiten) und schmerzlindernde Massnahmen empfohlen. Wenn die Nebenwirkungen der endokrinen Therapie nicht tolerabel sind, kann ein Wechsel auf ein anderes Medikament erwogen werden. Weitere Komplikationen könnten eine Osteopenie oder eine Osteoporose sein. Durch die endokrine Therapie wird die Knochendichte reduziert und es können Knochenschmerzen oder sogar Frakturen entstehen. Eine Knochendichtemessung (DXA) sollte für alle Patientinnen, die Aromatasehemmer einnehmen, aufgrund des therapie-induzierten Knochendichteverlustes verfügbar sein. Ebenfalls sollte für diese Patientengruppe die Therapie mit Kalzium, Vitamin D oder Biphosphonate, wenn indiziert, verfügbar sein (BASO Assosiation of breast surgery 2009).

Der Zusammenhang zwischen einer adjuvanten endokrinen Therapie und einer *Minderung der kognitiven Funktionen* ist noch unklar. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass ursächlich dafür nicht die Therapie sei, sondern eher die Krebsangst und der damit verbundene Stress.

Zusammenfassend haben klinische Studien die Wirksamkeit der adjuvanten antihormonellen Therapie in der Therapie des Mammakarzinoms hinreichend belegt. So lässt sich das Risiko systemischer Rezidive oder einer kontralateralen Sekundärerkrankung des Mammakarzinoms durch Tamoxifen um ca. 50 % senken und dies führt auch zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit (Fischer, 2001). Antiaromatasewirkstoffe sind eine moderne Alternative zum bisherigen Goldstandard in der adjuvanten Therapie, dem Tamoxifen. Anastrozol, als Aromatasehemmer der dritten Generation, konnte im Vergleich zu Tamoxifen signifikante Vorteile hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens zeigen (Baum, 2002), (Brueggemeier, 2005), (Howell, 2005).

1.1.7.3.2 Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie verlängert das Rezidivfreie Überleben, vor allem bei Patientinnen in frühen Stadien und bei Prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom (Level 1 evidence). Die Wirksamkeit der Chemotherapie ist besser bei jüngeren Frauen. Die Wirksamkeit der Chemotherapie ist bei Hormonrezeptor positiven und negativen Tumoren bewiesen. Jedoch bei Hormonrezeptor positiven Tumoren, die endokrin behandelt werden, muss das zusätzliche Profit der Chemotherapie dazu berechnet werden (BASO Association of breast surgery 2009).

Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline, Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. (S3 Leitlinie, 2008)

1.1.7.3.3 Gezielte Therapien (targeted therapies)

Trastuzumab (herceptin) ist ein monoklonaler Antikörper für das HER2 Rezeptor Protein. Bei HER2 Rezeptor positiven Frauen, halbiert die adjuvante Therapie mit Trastuzumab das Rezidivrisiko und die Mortalität (Level 1 evidence). (BASO Association of breast surgery 2009)

Die Bestimmung des HER-2-Status ist im Vorfeld einer potenziellen Therapie mit HER-2-Inhibitoren indiziert (Statement Met-18). Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und

Anthrazyklinen (Statement Met-19). Aufgrund der möglichen kardiotoxizität der Substanzen ist die Überwachung der Herzfunktion vor und während der Therapie unerlässlich. (2008)

Tabelle 2 Generelles therapeutisches Vorgehen gemäß St. Gallen 2007

Risikokategorie	Endokrin responsive	Unsicher Endo. Resp.	Endo. Non responsive
Niedriges Risiko:	ET	ET	Therapie?
Mittleres Risiko:	ET alleine CT, ET (ET+CT)	CT (ET+CT)	CT
HER2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab
Höheres Risiko:	CT,ET (ET+CT)	CT,ET (ET+CT)	CT
HER2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab

1.1.8 Nachsorge und Therapiebegleitung

Die Nachsorge zum Mammakarzinom beginnt mit der abgeschlossenen lokalen Primärbehandlung (S3 Leitlinie, 2008). Anamnese, körperliche Untersuchung, sowie ärztliche Beratung, Betreuung und Begleitung sind die Hauptbestandteile der Nachsorge.

Eine frühzeitige Diagnose und die adjuvanten Therapiemöglichkeiten haben das Outcome für viele Patientinnen mit Mammakarzinom verbessert. Trotzdem wird ein Teil von diesen Patientinnen im Verlauf Metastasen entwickeln und an der Erkrankung versterben. Zwei drittel (2/3) aller Rezidive wird in den ersten fünf (5) Jahren nach der Primärtherapie auftreten; die Frequenz dieser Ereignisse wird mit der Zeit abnehmen (BASO Association of breast surgery 2009).

Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) hat ebenfalls klinische Leitlinien für die Behandlung und Nachsorge des Mammakarzinoms publiziert: Es gibt keine Evidenz aus randomisierten Studien, eine Nachsorge-Sequenz oder Protokoll zu unterstützen. Die Ziele der Nachsorge sind Rezidive frühzeitig zu erkennen, Therapie-relevante Komplikationen (z.B. Menopausale Beschwerden und Osteoporose) einzuschätzen und psychologische Unterstützung und Informationen zur Verfügung zu stellen. Ipsilaterale und kontralaterale klinische Mammographie wird jährlich für prämenopausale und alle 1-2 Jahre für postmenopausale Patientinnen empfohlen. Bei asymptomatischen Patientinnen, existieren keine Daten aus klinischen Studien, dass laborchemische Tests oder andere bildgebende Untersuchungen (Tumormarker wie CA 15-3 oder CEA, Röntgenthorax, Leber-sonographie, CT) dem Überleben steigern (Aebi S. 2010). Die aktuellen britische

Leitlinien (Royal College of Radiologists) empfehlen ebenfalls die Durchführung der Mammographie alle 1-2 Jahren bis zu 10 Jahren nach Diagnose (BASO Association of breast surgery 2009). In den deutschen Leitlinien wird die Mammographie und Sonographie der ipsilateralen Brust in den ersten 3 Jahren alle 6 Monaten und danach, wie die der kontralateralen Seite, einmal jährlich empfohlen (S3 Leitlinie, 2008).

Brustzentren, als fachübergreifende Zusammenschlüsse aller an der Versorgungskette Beteiligten, führen eine leitlinienkonforme Früherkennung und Behandlung von Brusterkrankungen qualitätsgesichert durch. Ein ganz wichtiger Punkt bei der Therapiebegleitung spielt die ärztliche Weiterbetreuung durch den niedergelassenen Frauenarzt. Er ist verantwortlich für die Rezeptierung und Überwachung der oralen adjuvanten Antihormontherapie.

1.2 Compliance

1.2.1 Definition der Compliance

Im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie bedeutet Compliance die Bereitschaft eines Patienten, bei therapeutischen Maßnahmen mitzuwirken und Medikamente wie verordnet einzunehmen. Die Compliance zeigt an, in welchem Maß das Verhalten des Patienten mit dem medizinischen Rat übereinstimmt. Die Definition des Begriffs ist im Fluss und entwickelt sich immer mehr weg von der hierarchischen Befehlsbefolgung hin zur gleichberechtigten Partnerschaft zwischen Patient, Arzt und Apotheker.

Compliance (medikamentös) wird aktuell definiert als Maß nachdem sich ein Patient nach dem verordneten Einnahmeintervall und der Dosierung eines Medikamentes richtet. Die Einheit der Compliance wird als prozentualer Anteil einer verordneten Dosis zur eingenommenen Dosis über einen bestimmten Zeitraum definiert und in % angegeben.

Ein Patient wird als „compliant“ eingestuft wenn eine „Compliance“ von über 80 % bestimmt wurde (kumulierte Compliance). Die Grenze von 80% wurde in Ermangelung hinreichender Daten aus der Antiaromatasetherapie in Anlehnung an die aktuelle Literatur aus anderen medikamentösen Therapien gewählt (Caro, 2004), (WHO, 2003), (Wogen, 2003).

1.2.2 Definition Persistenz

Als weiterer Aspekt der Compliance kann die Persistenz angesehen werden.

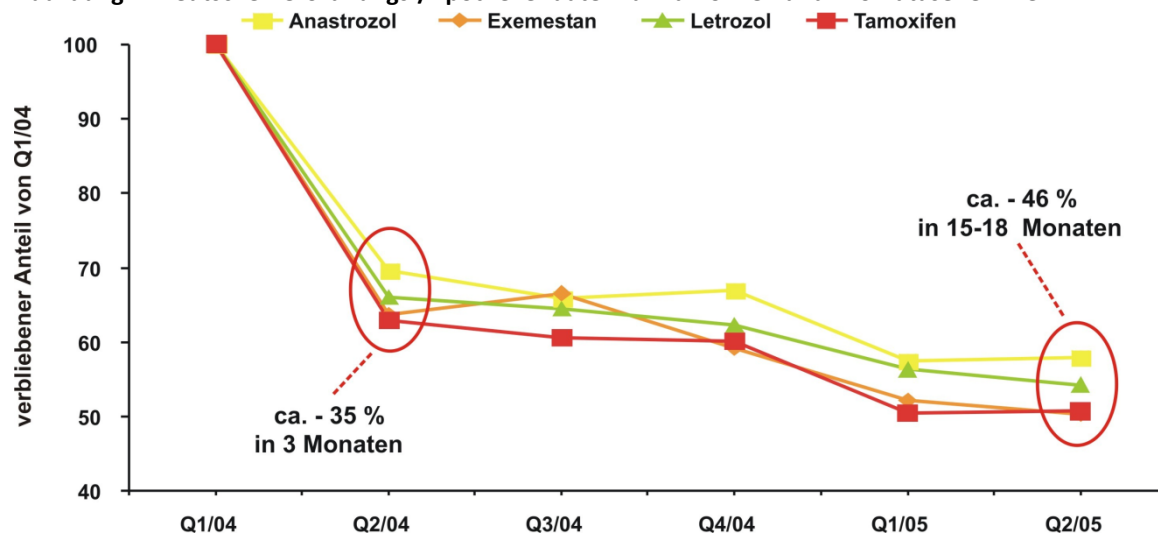
Die Persistenz (medikamentös) wird als die Zeit von Therapiebeginn bis Therapieabbruch definiert. Die Einheit wird in Monaten angegeben (ISPOR, 2005).

1.2.3 Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms

Non-compliance ist im Rahmen der adjuvanten endokrinen Therapie ein weit verbreitetes Problem. Vor allem Nebenwirkungen stellen die Therapietreue vieler Patientinnen auf die Probe. Der WHO-Report 2003 geht weltweit bei der Langzeittherapie von einer durchschnittlichen Therapietreue von nur 50% aus ; Untersuchungen bei oral zu verabreichenden Therapien ergaben Complianceraten von 19 bis 100%. Eine Analyse auf der Basis US-amerikanischer Krankenkassendaten ergab bei Patientinnen mit adjuvanter Aromatasehemmer-Therapie, zum Groß-Teil Upfront, nach drei Jahren einen Rückgang der Compliance-Rate auf bis zu etwa 50% (Partridge AH, 2008). Eine mangelnde Therapietreue in der adjuvanten endokrinen Therapie erniedrigt die geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate um

7%. In Deutschland ist die Situation ähnlich. Deutsche Verordnungs-/Apothekendaten lassen vermuten, dass jede dritte Brustkrebs-Patientin ihre endokrine Therapie bereits nach drei Monaten selbstständig abbricht. Nach insgesamt 15 bis 18 Monaten lösen nur noch 54% der Patientinnen ihr Folgerezept ein (s. Abb.1) (Hadj, 2007). Die Konsequenzen dürfen nicht unterschätzt werden: Untersuchungen haben gezeigt, dass Non-compliance im Rahmen der adjuvanten endokrinen Therapie die Mortalität signifikant erhöht (Adherence <80% nach 2,4 Jahren: HR: 1,10; 95-KI: 1,001-1,21; p=0,046) (McCowan C, 2008).

Abbildung 1: Deutsche Verordnungs-/Apothekendaten für Tamoxifen und Aromatasehemmer



(Aus ‚Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms‘
P. Hadji, V. Ziller, J. Torode, C. Jackisch, FRAUENARZT 48 (2007) Nr.2)

1.2.4 Ursachen einer mangelnden Compliance

Die Ursachen für die Non-compliance sind vielfältig. Absichtlich und unabsichtlich können die Patienten die Einnahme von Medikamenten oder andere Therapiemaßnahmen nicht befolgen bzw. vergessen.

Bekannte Gründe für Non-compliance sind:

- Komplexe Einnahmевorschriften
- Einnahmefrequenz (häufige Dosierungsintervalle)
- Unbequeme Einnahmezeitpunkte
- Schwierige Applikationsarten
- Notwendige Umstellung der Lebensgewohnheiten
- Langzeittherapie

- Nebenwirkungen
- Ungenügend medizinische Betreuung
- Schlechte Kommunikation mit betreuendem Personal
- Hohe Therapiekosten
- Mangelnde Überwachung, schlechtes soziales Netz
- Patient nicht vom Therapienutzen überzeugt

Innerhalb der endokrinen Therapie gefährden insbesondere Nebenwirkungen wie Arthralgien die Compliance. Teilweise können sie zum kompletten Therapieabbruch führen. Die Inzidenz der Aromatasehemmer-assoziierten Arthralgien, die sich meistens zu Beginn der AH- Therapie manifestieren, beträgt nach Erfahrungen aus der täglichen Praxis ca. 40% (Satellitensymposium und meet the expert-Endokrine Therapie des Mammakarzinoms. Compliance erhalten, Überlebensvorteil sichern, 2010).

Die Arthralgien und der Knochendichteverlust fokussieren hauptsächlich auf die Bedeutung der Verträglichkeit und damit die der Compliance für die adjuvante endokrine Therapie. Eine erfolgreiche Behandlung schliesst aber noch die Lebensqualität der Patientin innerhalb der Therapie ein. In 10-20 % der Fälle beeinträchtigen diese Beschwerden (Arthralgien oder Osteoporose) die Patientinnen so stark in ihrer Lebensqualität, dass sie die Therapie abbrechen und die gefährlichen Konsequenzen dieser Entscheidung in Kauf nehmen (Yardley, 2009).

1.2.5 Wie lässt sich die Compliance verbessern?

Die Cochrane Collaboration analysierte 30 randomisierte kontrollierte Studien in verschiedenen Indikationen, in denen u.a. Interventionen zur Compliance-Verbesserung in der Langzeittherapie überprüft wurden. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Interventionen wie zusätzliche Informationen über die Krankheit und die Behandlung, verstärkte Aufklärung und Beratung, Selbstkontrolle und/oder Ermutigungen die Therapietreue verbessern (Haynes RB. 2003). Es bis heute nicht eindeutig geklärt, welche Interventionen in welcher Indikation bei welchen Patienten in welchem Ausmaß die Compliance beeinflussen kann. Allgemein geht man davon aus, dass eine gesunde Arzt-Patient Beziehung ein wichtiger Faktor für eine ausreichende Compliance ist. Dabei sollte

sich der Arzt grundsätzlich verständlich informieren, aktiv zuhören und alle offene Fragen beantworten. Beide Seiten, Behandler und Patient, sollten von der Notwendigkeit und dem möglichen Nutzen der Behandlung überzeugt sein. Selbstverständlich muss die Patientin über die mögliche Nebenwirkungen sorgfältig aufgeklärt werden.

Je einfacher das Therapieregime ist, desto größere Complianceraten können erreicht werden. Darreichungsform und Tablettenstärke müssen passend gewählt werden. Neben einem möglichst einfachen Anwendungs- und Einnahmeschema sollte die Patientin praktische Ratschläge erhalten, wie sie dafür sorgen kann, dass keine Medikamente vergessen werden. Ausserdem sollte die Patientin regelmäßig im Gespräch an die Notwendigkeit und dem Nutzen der Therapie erinnert werden. Eine gute Compliance muss dann ausdrücklich anerkannt werden. Auch die Praxis oder die Klinik kann telefonisch oder postalisch an Besuchstermine sowie das Abholen von Rezepten erinnern (Hadji, 2007).

1.3 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms und Compliance

Eine entscheidende Voraussetzung für die Wirksamkeit einer Therapie ist die Patientencompliance.

Die Complianceraten für verschiedenste medikamentöse Therapieformen chronischer Erkrankungen in der Literatur sind überraschend niedrig und liegen häufig bei nur 40% bis 50 % schon nach wenigen Monaten (Haynes, 2000).

Compliancedaten für die adjuvante antihormonelle Therapie des Mammakarzinoms liegen nur sehr begrenzt vor und beziehen sich fast ausschließlich auf Daten aus klinischen Studien (Partridge, 2002)(Partridge, Archer et al. 2010).

Eine Untersuchung an 2378 amerikanischen Frauen unter Alltagsbedingungen zeigte bei adjuvanter Therapie mit Tamoxifen, dass bereits nach einem Jahr 23 % der Patientinnen als non-compliant erkannt wurden und die gesamte Compliance nach 4 Jahren auf 50 % gesunken war (Partridge A. P., 2003).

In einer weiteren Studie mittels Compliancemessung durch MEMS (microeletronic monitoring device) konnte gezeigt werden, dass 75% der Patientinnen unter 80 % compliant bezüglich der empfohlenen adjuvanten Tamoxifentherapie waren (Waterhouse, 1993). Die Abbruch- und Complianceraten der klinischen Studien mit Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen lassen aber ein sehr vergleichbares Ergebnis erwarten (Baum, 2002).

Studien zur Complianceforschung haben gezeigt, dass Patienten eine medikamentöse Therapie über einen längeren Zeitraum von 1 – 2 Jahren nur dann durchführen, wenn sie durch die Einnahmemodalitäten, die Wirkungsweise, besonders aber durch die Nebenwirkungen in ihrem Alltag nicht wesentlich beeinträchtigt werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt erscheint die Motivation sowie das Krankheitsverständnis der Patienten zu sein (Haynes, 2000).

Hinsichtlich der, über die Zeit, so deutlich abnehmenden Compliance unter adjuvanter antihormoneller Therapie des Mammakarzinoms, erscheint es sinnvoll die Patientin regelmäßig an die Einnahme zu erinnern und durch gezielte Informationen ein verbessertes Krankheitsverständnis und eine höhere Motivation zu erreichen.

1.4 Relevanz und therapeutische Konsequenz

Mit dieser Studie soll gezeigt werden, dass mit einfachen, in der Praxis umsetzbaren Methoden die Compliance der Patientinnen unter einer adjuvanten Aromataseinhibitorthherapie bei primärem Mammakarzinom verbessert werden kann. Mit dieser Studie soll untersucht werden, in welcher Inzidenz in der täglichen Praxis Nebenwirkungen einer AI Therapie auftreten und wie sich die Inzidenz und der Schweregrad der Nebenwirkungen auf die Compliance auswirken. Diese Erkenntnisse könnten entscheidend zur Steigerung der Therapieeffizienz in der Praxis beitragen und hätte sowohl große Bedeutung für die einzelne Patientin, aber auch gesundheitsökonomisch einen hohen Stellenwert.

2.0 Fragestellung-Zielsetzung der Studie

Es soll untersucht werden ob eine schriftliche oder mündliche Patienteninformation in festgelegten Abständen, unter einer adjuvanten Aromataseinhibitorthherapie bei primärem Mammakarzinom zu einer Erhöhung der Patientencompliance im Vergleich zu Patientinnen, die nur die Standardinformationen erhalten, führt.

2.1 Primäres Zielkriterium

Patientencompliance in % der Patienten, die nach 12 Monaten als „compliant“ erkannt werden, zu Baseline.

2.2. Sekundäre Zielkriterien

Als sekundäre Zielkriterien sollen Parameter erfasst werden, die weitere deskriptive/explorative Aussagen hinsichtlich der Compliance ermöglichen. Es lassen sich so weitere Ebenen der Medikamenteneinnahme beschreiben, wie die Einnahmedauer. Ein weiteres Kriterium ist die deskriptive Analyse hinsichtlich Compliance, Information und Motivation und deren Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit und Lebensqualität.

- Es soll gezeigt werden, ob es sich ein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Persistenz in Monaten zeigen lässt.
- Es soll gezeigt werden, welche Faktoren eine Beendigung der Therapie oder unzureichende Compliance begünstigen.
- Es soll gezeigt werden, ob Patientenprofile einen Rückschluss auf die Wahl der optimalen Complianceintervention erlauben
- Es soll gezeigt werden, ob sich Hinweise finden, welche Intervention ggf. Praktikabler, kosteneffektiver oder Patientenfreundlicher ist.
- Es soll gezeigt werden, ob die Intervention in der Lage ist, die Patientenzufriedenheit und das Krankheitsverständnis zu verbessern.

3.0 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienablauf

3.1.1 Studiendesign

Geplant war ein monozentrischer, dreiarmer, teilverblindeter, randomisierter Parallelgruppenvergleich über 12 Monate.

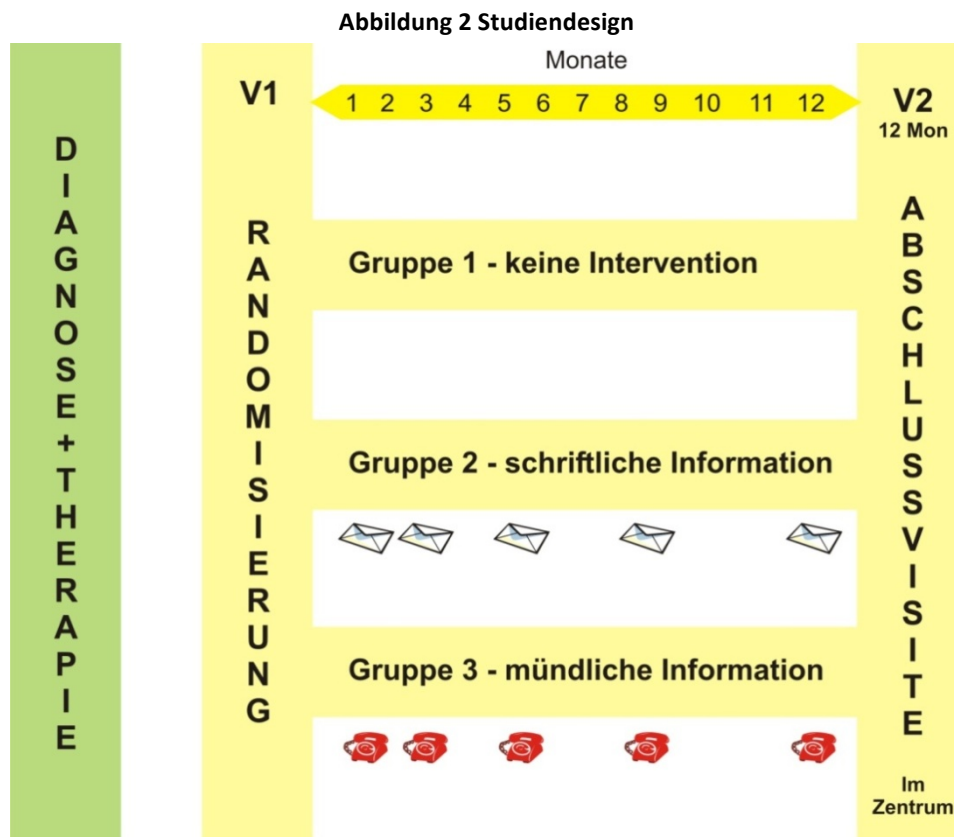
In die Studie aufgenommen und randomisiert wurden Patientinnen, die auf Grund eines primären Mammakarzinoms eine adjuvante Therapie mit einem Antiaromatasewirkstoff erhalten haben. Die Diagnosestellung und Therapieeinleitung erfolgte unabhängig von der Studie, entsprechend den aktuellen Leitlinien der Mammakarzinomtherapie aber zeitnah zur Randomisierung (Aufnahme in die Studie bis spätestens 10 Tage nach Therapieeinleitung).

3.1.2 Studienablauf und Übersicht

Im Rahmen der Untersuchung sollten die Patientinnen durch Erinnerung und Information in ihrer Therapietreue unterstützt werden. In Anlehnung an lernpsychologische Theorien und nach dem Prinzip der variablen intermittierenden Verstärkung sollte die Information, im ersten Jahr, in sich verdoppelnden Abständen erfolgen. Es soll somit die größtmögliche Wirkung bei guter Praktikabilität erzielt werden.

Geplant waren Erinnerungen und Information nach 1,2,10,20 und 33 Wochen im ersten Jahr. Die Teilnahme an den Fragebögen sollte allen in die Studie aufgenommenen und randomisierten Patientinnen angeboten werden. Die Aufklärung und Einholung des schriftlichen Einverständnisses erfolgte durch den Studienarzt.

3.1.3 Übersicht Studiendesign



3.1.4. Zeitplan der Untersuchungen

Nach schriftlicher Einwilligung der Patientin erfolgte die Aufnahme in die Studie, bei V0/V1 Screening und Erfassung von Anamnese, Klinik (wenn vorhanden) standardisierte Interviews und Randomisierung.

Gruppe 1 – keine Intervention, Standardinformation

es erfolgte lediglich die Basisvisite und die Abfrage nach zwölf Monaten

Gruppe 2 – Die Patientin erhielt zu 1,2,10, 20 und 33 Wochen einen Serienbrief mit Erinnerung und Informationsinhalten.

Gruppe 3 – Die Patientin wurde zu 1,2,10, 20 und 33 Wochen telefonisch kontaktiert. Es erfolgte eine standardisierte Erinnerung sowie mündliche Information mittels Telefonsystem.

Die Visite nach 12 Monaten erfolgten telefonisch nach Zusendung der Fragebögen durch standardisiertes Interview durch den Studienarzt sowie Erfassung weiterer Complianceparameter und Dokumentation der klinischen Parameter aus der Patientenakte.

Während der Studie erfolgte die kontinuierliche Erfassung der Medikamentenanforderungen und Verordnungen in der allgemeinen Routinedokumentation der Patientenakte. 12 Monate nach Therapiebeginn erfolgte telefonisch eine externe Rezeptkontrolle bei den betreuenden Frauen- und Hausärzten durch einen Studienarzt. Es wurden sämtliche Medikamenteverordnungen mit Mengen- und Datumangaben in der Patientenakte dokumentiert. Nach Studienabschluss einer Patientin wurden diese aus der Akte übernommen und ggf. verifiziert.

3.1.5 Screeningprozedere und Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte im Rahmen der onkologischen Primärtherapie der Univ. Frauenklinik und des Brustzentrums Regio. Es sollte allen Patientinnen, die prinzipiell für die Studie geeignet waren und die allgemeinen Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllten (primäres Mammakarzinom und Einleitung einer Antiaromatasetherapie) die Studienteilnahme angeboten werden. Nach Aufklärung über die Studie und schriftlichem Einverständnis erfolgte, nach Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien, die Randomisierung innerhalb von 10 Tagen nach Therapieeinleitung.

3.2 Studienpopulation

3.2.1 Definition der Zielpopulation

In die Studie aufgenommen wurden Patientinnen mit der Diagnose eines primären Mammakarzinoms, die zur adjuvanten Therapie einen Aromatasehemmstoff erhalten. Die Patientinnen mussten einwilligungsfähig sein und sollten sich selbst häuslich versorgen sowie die Medikation selbständig und ohne fremde Hilfe einnehmen können.

3.2.2 Einschlusskriterien

- schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach Aufklärung
- weiblich
- primäres Mammakarzinom
- Therapie mit Aromataseinhibitor einmal täglich

- Die Patientin muss in der Lage sein ihre Medikation selbstständig und nach den Empfehlungen der Fachinformation einzunehmen.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Patientinnen konnten nicht an der Studie teilnehmen wenn

- die Patientin hospitalisiert, in einem Pflegeheim untergebracht war oder die Medikation der Patientin durch einen ambulanten Pflegedienst oder vergleichbares unterstützt wurde.
- eine Demenzerkrankung oder vergleichbare Störungen des Erinnerungsvermögens diagnostiziert wurden.
- Krankheiten oder Funktionsstörungen vorlagen, die nach Beurteilung des Studienarztes eine Teilnahme an dieser Untersuchung ausschlossen.
- Bekannter oder anhaltender Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus.

3.2.4 Randomisation

Es erfolgte eine 1:1:1 Randomisation. Zur Wahrung des Concealments erfolgte eine externe Telefonrandomisierung mit Unterstützung durch die Med. Biometrie der Univ. Marburg.

3.2.4.1 Therapiebeginn

Der Therapiebeginn wird definiert als der Zeitpunkt der ersten Aromatasehemmereinnahme und stimmt zeitlich nicht immer mit der Randomisierung überein. Eine gesonderte Analyse über die zeitlichen Zusammenhänge des Therapiebeginns und der Studieraufnahme gibt es im Abschnitt der Ergebnisse.

3.2.5 Ausscheiden von Patientinnen und Drop-Out

Hinsichtlich der Auswertung konnte ein hoher Drop-out gerade bei der geplanten Fragestellung zu einer ausgeprägten Verzerrung der Ergebnisse führen. Die Zahl der Drop-outs sollte somit auf ein Minimum reduziert werden. Es konnte mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass Patientinnen, die die Abschlussvisite ablehnen, tendenziell auch weniger Compliance zeigen.

Als Drop-outs wurden für diese Untersuchungen dementsprechend nur Patientinnen angesehen, die während der Studie ihr Einverständnis zurückgezogen haben oder während der Studie verstarben und somit keine Daten mehr erfasst werden können. Patientinnen die

nicht mehr kontaktiert werden konnten, wurden im Sinne der primären Fragestellung als non-compliant eingestuft. Die Daten wurden (wo dies sinnvoll und möglich erscheint) mit der letzten erfassten Beobachtung weitergeführt und ausgewertet (last observation carried forward).

Patientinnen bei denen auf ärztlichen Rat die Therapie umgestellt wurde, können für die Zeit der Einnahme beurteilt und anteilig berechnet werden.

Der zeitliche Rahmen für die telefonische Abschlussvisite betrug üblicherweise 12 Monate ± 2 . Sollte der Termin die zeitliche Vorgabe deutlicher unterschreiten, wurden die Daten soweit möglich erfasst und dokumentiert. Hinsichtlich des primären Zielkriteriums sollte dann eine Entscheidung in compliant ja/nein ohne Entblindung des Auswerter erfolgen. Wurde die Zeit überschritten so wurden die Compliancedaten bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung verrechnet.

3.2.6 Verblindung

Eine Verblindung der Patientin hinsichtlich der Intervention war nicht durchführbar. Auch der betreuende Studienarzt konnte praktisch nicht verblindet werden. Es sollte daher in der Krankenakte der Patientin die Art der Intervention nicht vermerkt werden, so dass der Auswerter der Compliancemessung die Einstufung in compliant/non-compliant ohne Kenntnis der Intervention durchführt. Die Studie ist somit teilverblindet.

3.3 Beschreibung der Messmethoden

3.3.1 Hintergrund

Die Messung der Compliance ist ein grundsätzlich komplexer Vorgang, der in der alltäglichen Praxis nur über Surrogatparameter erfassbar ist. Da die Patientin nicht bei jeder Einnahme kontrolliert werden konnte, mussten mehr oder weniger subjektive Messmethoden die objektiven, nicht praktikablen Methoden ersetzen. Ein aktueller Goldstandard zur Compliancemessung existiert nicht.

3.3.2 Messung der Compliance

In dieser Studie sollte mittels einer einfachen Intervention die Compliance verbessert werden. Dies sollte unter Alltagsbedingungen untersucht werden. Zur Messung der Compliance kamen daher nur Methoden in Frage, die im Alltag praktikabel sind und den Patientinnen keine zusätzliche Belastung zumuten.

Um die genannten Kriterien für unsere Studie weitestgehend zu erfüllen, wurde eine Messung der Compliance mittels einer Kombination verschiedener Verfahren gewählt.

1) Mittels eines Fragebogens der durch die Patientin selbst ausgefüllt wird.

Zusätzlich erfolgten standardisierte Arztgespräche zu Beginn der Studie und nach zwölf Monaten.

Dies ermöglicht die Bewertung der Patienteneinschätzung und der Arzteinschätzung.

2) Zur Objektivierung der Ergebnisse erfolgte nach Abschluss der Studienteilnahme die Registrierung der verordneten Rezepte.

Zur Messung des primären Zielkriteriums erfolgte eine Einstufung in compliant/non-compliant wenn die Compliance von 1) und 2) jeweils als 80% oder mehr bestimmt wird.

1) „Pat. Report“ wird positiv wenn angegeben, dass 80 % oder mehr Tabletten eingenommen wurden.

2) „Rezeptkontrolle“ wird positiv wenn 80 % der benötigten Tabletten verordnet wurden.

(ggf. wurden Probepackungen ausgegeben, diese mussten erfasst werden)

Bestimmung Compliant Ja / Nein:

Tabelle 3 Compliancebestimmung

1)Pat. Report	+	+	-	-
2)Rezeptkontrolle	+	-	+	-
Compliant	Ja	Nein	Nein *	Nein

* Dieser Sonderfall kann zum Beispiel eintreten wenn die Patientin zwar noch ausreichend Rezepte eingeholt hat, aber angibt die letzten Tabletten nicht mehr eingenommen zu haben.

3.3.2.1 Berechnungsgrundlage für Compliance aus Rezeptdaten

Im Verlauf der Auswertung erschien sinnvoll zusätzliche Berechnungen für die Compliance durchzuführen. Die Berechnung der Compliance aus der Rezeptkontrolle erfolgte in folgender Form:

TD = Therapiedauer in Wochen. Dabei wurden zwei verschiedene Varianten gerechnet:

- a) *Individuelle Therapiedauer*: Datum letzte Visite abzüglich Therapiebeginn in Wochen.

Es wurde nicht das Randomisierungsdatum herangezogen, da dieses z.T. stark vom Therapiebeginn abweicht.

Da für alle Patientinnen ein Datum für die letzte Visite vorlag, musste nicht als Alternativdatum das letzte Rezeptdatum zugrunde gelegt werden.

Falls die Zeitspanne zwischen letzter Visite und Randomisierungsdatum weniger als 42 Wochen betrug, wurde die Therapiedauer automatisch auf 42 Wochen festgelegt, was nur bei einer Kontroll-Patientin (34 Wochen Therapiedauer) der Fall war.

- b) *Statische Therapiedauer*: 52 Wochen.

MZO = Anzahl aller verordneten Therapiemedikamente inklusive Probepackungen.

GAP = Summe der Wochen, in welcher eine Patientin rechnerisch keine Medikamente zur Einnahme zur Verfügung hatte.

Wenn einer Patientin zwischen zwei Visiten rein rechnerisch die Medikamente ausgegangen waren ($\text{Rezeptdatum}_2 - \text{Rezeptdatum}_1$ also weniger Tage enthielt, als ihr Medikamente zur Verfügung standen $\rightarrow \text{MPR}^1$) inklusiver möglicherweise noch vorhandener "Reserven" von den letzten Rezepten, spricht man von einem GAP. Bei der Hälfte der Patientinnen kam es zu einem solchen GAP.

ÜBER = Anzahl der übrigen Therapie-Medikamente nach Einjahres-Abschlussvisite.

MZe = errechnete letztendliche Anzahl an Therapiemedikamenten, durch:

¹ Medication Possession Ratio (MPR) is the days supply of medication divided by the days between refills; Medication Possession Ratio (MPR) is the days supply of all fills minus days supply of last fill / days elapsed between first and last fill. (= prozentualer Anteil der Tage im Jahr, an denen Medikation vorliegt)

Formel:

$$\text{MZe} = (\text{MZO} - \text{GAP} - \text{ÜBER}) \text{ dividiert durch } \text{TD}_a \text{ bzw. } \text{TD}_b$$

Die Auswertung der Messergebnisse und Einstufung in compliant/non-compliant fand durch verblindete Untersucher statt, die nicht über die Zuordnung zum Studienarm informiert waren.

3.3.3 Praktische Durchführung der Compliancemesung

Nach 12 Monaten wurden der Patientin die Fragebögen zugesandt, von der Patientin selbst ausgefüllt und mittels standardisiertem Interview durch den Studienarzt dokumentiert und die angegebenen Information vervollständigt und ggf. verifiziert.

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte durch eine unabhängige dritte Person (im folgenden als Auswerter bezeichnet).

Der Auswerter führte die „Rezeptkontrolle“ durch und prüfte die Patientenakte hinsichtlich der Verordnungen und verifizierte externe Verordnungen durch telefonische Rücksprache mit den behandelnden Kollegen.

Nach dann endgültiger Entscheidung durch den Auswerter wurde das prim. Zielkriterium im CRF dokumentiert.

3.3.4 Messung der Sekundärparameter

Zur Erfassung und Analyse der sekundären Parameter erfolgte zusätzlich die Übernahme der unter Alltagsbedingungen erhobenen Befunde aus der Patientenakte. Die Patientinnen wurden hierzu den in der Routine üblichen Untersuchungen unterzogen und die Daten, soweit vorhanden, aus den regulären Akten übernommen. Studienbedingt erfolgten also nur die oben genannten Interviews und Befragungen, zusätzliche Maßnahmen waren nicht vorgesehen.

3.4 Intervention

Die Intervention hatte das Ziel die Compliance der Patientin zu verbessern. Sie sollte die Patientin an die Notwendigkeit der Einnahme der Medikamente erinnern. Durch Information sollte die Regelmäßigkeit und die Qualität der Einnahme verbessert werden, durch das bessere Verständnis der Erkrankung und deren Therapie, die Wirksamkeit der Medikation auf ein höchstmögliches Niveau angehoben werden. Grundsätzlich war aber Ziel dieser Studie eine praktikable Intervention zu untersuchen. Sollte sich die Intervention bewähren,

sollte diese auch in der allgemeinen ambulanten Patientenversorgung später umgesetzt werden können.

Bei der Planung der Maßnahmen wurde daher der Praktikabilität ein größtmögliches Gewicht verliehen und es werden, wo immer sinnvoll einsetzbar, automatisierte Vorgänge genutzt, die es im geplanten späteren Masseneinsatz auch der allgemeinen, ambulanten Patientenversorgung ermöglichen in kurzer Zeit und mit geringem Aufwand die Patienten zu erinnern und zu motivieren.

3.4.1 Schriftliche Intervention

Die schriftliche Intervention bestand in einem Serienbrief. Dieser wurde an die Patientin persönlich adressiert und jeweils nach Randomisierung bis zur Wiedervorstellung nach oben genanntem Rhythmus zugestellt.

Inhalt der Briefe war eine persönliche Ansprache, Erinnerung an die Bedeutung der Erkrankung, der Wirkung und Nebenwirkung des Präparats, eine Wiederholung der Einnahmehinweise und zusätzlich wechselnde Informationsbroschüren zum Thema Mammakarzinom.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Nennung von Kontaktadressen (Telefonnummer des betreuenden Studienarztes um ggf. Fragen zu beantworten, Selbsthilfegruppen usw.) sowie der Hinweis unter welchen Umständen ein Arzt kontaktiert werden sollte.

Um die Praktikabilität, auch für große Patientenzahlen, wie sie gegebenenfalls später umgesetzt werden sollten, zu erreichen, wurde ein Computerprogramm verwendet, welches nach Eingabe der Patientendaten automatische Serienbriefe zum richtigen Datum erstellt und gedruckt hat. Zusätzlich zum Serienbrief wurden dann die jeweils gültigen Broschüren beigelegt und mittels gefensterter Briefumschlag verschickt. Der hierfür aufzuwendende Zeitaufwand war gering und auch innerhalb eines Praxisbetriebes, in der ambulante Patientenversorgung, zu leisten, wenn die Inhalte der Briefe, die Informationsbroschüren und das Computerprogramm zur automatisierten Serienbrieferstellung zur Verfügung gestellt werden können.

3.4.2 Telefonische Intervention

Die telefonische Intervention bestand in einem Telefonanruf durch einen entsprechend unterwiesenen Arzt. Auch die Anrufe wurden nach dem oben genannten Rhythmus

durchgeführt. Ziel des Anrufes war es in kurzer Zeit (Dauer eines Anrufs beträgt wenige Minuten) die Patientin individuell zu erinnern und zu informieren. Zusätzlich sollten im Gespräch mit der Patientin bereits zu Beginn Strategien vereinbart werden um die regelmäßige Einnahme sicherzustellen. Dies geschah durch Festlegung verschiedener Bedingungen und Vorgehensweisen durch die Patientin selbst (z.B. Was werden Sie tun um sich regelmäßig an die Einnahme Ihres Medikaments zu erinnern? Wo werden Sie das Medikament aufbewahren?)

Um dies nach der Studie in die allgemeine Praxis zu übertragen, sind z. B. der Einsatz zentraler unabhängiger „Callcenter“ denkbar. Die Patientin erhält dann die Möglichkeit ihre Daten selbst beim Callcenter anzugeben und kann dann regelmäßig angerufen werden. Mit entsprechender technischer und personeller Ausstattung sind somit beliebig viele Patienten zu erreichen.

3.5 Belastung und Risiko

3.5.1 Projektbedingte Handlungen am Patienten

Ein besonderes gesundheitliches Risiko durch Teilnahme an der Untersuchung bestand nicht. Eine zusätzliche Belastung der Patientinnen durch die Messmethode beschränkte sich auf das Ausfüllen von Fragebögen und zwei Interviews von wenigen Minuten Dauer.

Eine gesundheitliche Belastung oder ein spezielles Risiko war auch durch die Intervention nicht zu erwarten. Sollte eine Patientin sich durch die Briefe oder Telefonanrufe belästigt fühlen, so konnten diese jederzeit auf Wunsch eingestellt werden. Die Auswertung der Daten erfolgte dann nur wenn die Patientin diesbezüglich weiter ihr Einverständnis gab.

3.5.2 Routineuntersuchungen

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war die Diagnose eines primären Mammakarzinoms und Indikationsstellung zur Therapieeinleitung mit einem Antiaromasewirkstoff zur adjuvanten antihormonellen Therapie.

Zusätzlich zu den Fragebögen erfolgte die Dokumentation der aus der Patientenakte erhobenen Befunde zu:

-Anamnese, speziell hinsichtlich der Familienanamnese, demographischer Daten, Vor- und Begleiterkrankungen, Vor- und Begleitmedikation.

- körperliche Untersuchung, (allgemeine orientierende Untersuchung sowie Größe, Gewicht)
- Daten zu Klinik, Diagnose und Therapie
- Krankheitsverlauf.

Die Teilnahme an der Beantwortung der Fragebögen führte zu einem zusätzlichen Aufwand durch das Ausfüllen der genannten Fragebögen sowie zu den üblichen Risiken einer venösen Blutabnahme.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen wurden retrospektiv aus den routinemäßig durchgeführten Besuchen, aus der Krankenakte dokumentiert. Es wurden keine studienbedingten Untersuchungen außer den oben genannten durchgeführt. Die Dokumentation erfolgte in pseudonymisierter Form.

3.5.3 Abbruchkriterien

Besondere Abbruchkriterien bestanden nicht. Ein Abbruch der Studie beeinflusste nicht die Routineversorgung der Patientinnen.

3.6 Dokumentation

3.6.1 Patientendokumentationsbögen (CRFs)

Die in dieser Studie erhobenen Daten wurden von entsprechend autorisierten Personen in die Patientendokumentationsbögen (CRFs) eingetragen.

Die Patienten-Dokumentationsbögen wurden speziell erstellt, damit alle Daten, die gemäß Studienprotokoll erhoben werden, dokumentiert werden können.

Das ausgefüllte Originalformular wurde für die Datenauswertung verwandt, eine Kopie verblieb am Studienzentrum und wurde dort gemäß den gesetzlichen Bestimmungen aufbewahrt.

Ein Studienordner wurde erstellt. Dieser enthielt alle für die Studiendurchführung und Dokumentation relevanten Unterlagen und wurde beim Studienleiter aufbewahrt.

3.6.2 Datenqualität und Datenschutz

Alle erhobenen klinischen Daten eines Patienten, die für die Studiauswertung vorgesehen und entsprechend zu dokumentieren waren, wurden in verschlüsselter Form in den Patientendokumentationsbogen (Case Report Form) übertragen. Lediglich die

Patientennummer der Patientin diene hierbei zur individuellen Identifikation. Eine Re-Identifizierung erfolgte, wenn erforderlich, über die beim Studienleiter verbleibende Schlüsselliste.

Nach Abschluss oder Abbruch der Studie ist die Patientenidentifizierungsliste 15 Jahre lang aufzubewahren. Sie dient der Möglichkeit der späteren Identifikation der Patientinnen und enthält die Patientennummer, den vollständigen Namen der Patientin, ihr Geburtsdatum und das Datum der Aufnahme in die Studie.

Die Patientinnen wurden über dieses Verfahren entsprechend aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten.

3.7 Statistik- und Analyseplan

Wie aus dem Studiendesign ersichtlich wurde eine dreiarmlige Studie geplant. Da keine Daten zu der Wirksamkeit einer schriftlichen oder mündlichen Intervention zur Steigerung der Compliance bei einer adjuvanten antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms vorliegen, sollten mit dieser Studie zwei primäre, unabhängige Fragestellungen untersucht werden. Es konnte aus den Daten anderer klinischer Studien keine suffiziente Schätzung durchgeführt werden, ob eine der beiden Interventionen deutlich stärkere Effekte zeigen wird. Die Studienarme schriftliche und mündliche Intervention wurden daher jeweils getrennt untersucht. Um die Darstellung zu vereinfachen und unnötige Redundanz zu vermeiden wurden im Folgenden die beiden primären Fragestellungen nur gemeinsam dargestellt und „schriftlich oder mündlich“ genannt.

3.7.1 primäres Zielkriterium

Als primäres Zielkriterium wurde die kumulative Compliance herangezogen. Die kumulative Compliance wurde bestimmt indem die gemessene Compliance in % bei einem Grenzwert von 80% eingenommener Tabletten dichotomisiert wurde. Die Compliance bei Randomisierung wurde als 100% angesehen und nicht eingenommene Medikation sank die Compliance entsprechend. Die weiteren Vorgehensweisen bei der Messung der Compliance und Bestimmung des primären Zielkriteriums waren unter dem Absatz Compliance messen detailliert ausgeführt.

3.7.2 Hypothesentest

Es wurden drei Studienarme untersucht. Es gab zwei Interventionsarme und zwar die schriftliche Intervention S und die mündliche Intervention M sowie eine Kontrollgruppe K.

Es gab zwei vergleichende Hauptfragestellungen: Es wurde die Frage nach Unterschieden in den Complianceraten zwischen der Intervention und der Kontrollgruppe gestellt.

Werden die Complianceraten mit π_S , π_M und π_K bezeichnet, so lauten die primären Hypothesen:

$$H_{0SK} : \pi_S = \pi_K$$

$$H_{1SK} : \pi_S \neq \pi_K$$

sowie

$$H_{0MK} : \pi_M = \pi_K$$

$$H_{1MK} : \pi_M \neq \pi_K$$

nachrangig ist der Vergleich der Interventionen.

$$H_{0SM} : \pi_S = \pi_M$$

$$H_{1SM} : \pi_S \neq \pi_M$$

3.7.3 Fallzahlschätzung

Daten zu Steigerung der Compliance einer adjuvanten antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms in der geplanten Form lagen nicht vor. Es erfolgte daher eine Fallzahlschätzung für das primäre Zielkriterium der kumulativen Compliance. Diese wird, in Anlehnung an die allgemeine Literatur, als positiv bei über 80 % Einnahme gesehen. Der zu erwartende Unterschied, der durch vergleichbare Interventionen erzielt werden kann, liegt je nach Art der Intervention/Motivation und dem Patientenkollektiv zwischen 10 % und 57 % (Haynes, 2000), (Clowes, 2004).

Es wird angenommen, dass die Compliance nach einem Jahr von 100 % in der Kontrollgruppe auf 50 % fällt (Rate der Patientinnen mit einer Einnahme der Medikation von > 80 %). Die Intervention wird bei einer geschätzten Steigerung der Compliance von 30 % als relevant angesehen. Es soll also bei vorgegebenem Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ und einem lokalen Signifikanzniveau, nach Adjustierung (siehe auch Analyse d. prim. Endp.) eine Steigerung der kumulativen Compliance um 30 % mit einer Power von 80 % entdeckt werden können. Dazu ist eine Fallzahl von 52 Patientinnen pro Gruppe erforderlich.

Bei drei Gruppen und einer Drop-Out-Rate von 10 % ergab sich eine Zahl von 58 Patientinnen, die für den exakten Test erforderlich sind. Diese Zahl wurde auf 60 Patientinnen pro Gruppe aufgerundet, da möglicherweise durch die Definition der

Compliance einige Patientinnen als non-compliant eingestuft werden obwohl die Möglichkeit besteht, dass diese compliant waren. Es mussten also insgesamt 180 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

3.7.4 Analyse des primären Endpunktes

Zur Analyse des primären Endpunktes erfolgte die Hypothesentestung mit Fishers exaktem Test.

Da es sich um eine multiple Hypothesentestung handelt, erfolgt eine Adjustierung des globalen Fehlerniveaus von $\alpha=5\%$ mit Hilfe einer Abschlusstestprozedur.

Die Schnitthypothese aller drei Nullhypothesen durch die beiden Tests der primären Nullhypothesen erfolgte zum zweiseitigen Niveau von 2,5%, sofern eine der beiden Nullhypothesen zum Niveau von 2,5 % verworfen werden kann, kann die andere Nullhypothese sowie die nachrangige Hypothese zum Niveau von 5 % nachgetestet werden.

Zusätzlich zur Hypothesentestung werden die asymptotischen 95% Konfidenzintervalle für die Unterschiede in den Complianceraten bestimmt.

In der bisherigen Complianceforschung gibt es Hinweise auf mögliche Einflussfaktoren doch in keiner der vorliegenden Arbeiten konnte ein prognostischer Faktor hinreichend gesichert werden. Es erfolgte daher keine stratifizierte Analyse für die primären Endpunkte.

Die Analyse erfolgte nach dem Prinzip der „Intention to treat“ Analyse.

3.8 Ethische, rechtliche und administrative Aspekte

3.8.1 Ethikkommission

Das Projekt wurde der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg zur Beratung vorgelegt.

3.8.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Vor Beginn der Studie musste jede Patientin dem Studienarzt ihr schriftliches Einverständnis erteilen, nachdem diese zuvor vollständig in verständlicher Form über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt worden ist. Der Inhalt dieser Aufklärungsinformation wurde auf der Einwilligungserklärung dokumentiert.

Zusätzlich zu der mündlichen Aufklärung der Patientin erhielt diese das Patienteninformationsblatt. Die Einverständniserklärung der Patientin zur Teilnahme an der Studie erfolgte mit Datum und Unterschrift der Patientin sowie des Arztes. Der Patientin wurde eine Kopie der unterschriebenen Einverständniserklärung ausgehändigt.

Die Patienteninformation und Einverständniserklärung sind im Studienordner abgelegt.

4.0 Ergebnisse

Die statistische Betreuung erfolgte durch Herrn Dr. Olaf Hars, Berlin.

4.1 Basisauswertung und Beschreibung des Gesamtkollektivs

4.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Interventionsgruppen

Es wurden 181 Patientinnen in die Studie aufgenommen. 10 Patientinnen erfüllten nicht die Einschlusskriterien. Davon verweigerten 7 Patientinnen direkt nach Einschluss in die Studie die Teilnahme daran. Diese 10 Patientinnen wurden als non-compliant eingestuft.

Die Randomisierung erfolgte vom 03.04. 2006 bis 18.12.2008 (N=181).

Erstdiagnose Mammakarzinom bei 181 Patientinnen.

Tabelle 4 Ein- und Ausschlusskriterien

	ja		nein	
	N	%	N	%
Pat. aufgekl. u schriftl. einverstanden	171	94,5	10	5,5
weiblich	181	100,0	0	0,0
Behandlbedürft. MammaCa	181	100,0	0	0,0
Aromatasetherapie	181	100,0	0	0,0
Pat Med selbsteinnahme	180	99,4	1	0,6
Med fremdverabreichung	1	0,6	180	99,4
Pat dement	0	0,0	181	100,0
Ausschluss wg Krankheit	2	1,1	179	98,9
Abusus	0	0,0	181	100,0
Pat erfüllt Einschlusskriterien	171	94,5	10	5,5

Die Verteilung des Patientenkollektivs wird in Tabelle 5 verdeutlicht.

Tabelle 5 Interventionsgruppen

	N	%
Verweigert	7	3,9
Kontrollgruppe	57	31,5
mündliche Intervention	59	32,6
schriftliche Intervention	58	32,0
Gesamt	181	100,0

7 Patientinnen verweigerten die Teilnahme an der Studie direkt nach deren Einschluss daran. 57 Patientinnen sind in der Kontrollgruppe randomisiert worden. 59 Patientinnen von den insgesamt 181 sind in der Gruppe der mündlichen Intervention randomisiert worden und wurden daher angerufen und 58 Patientinnen gehören laut Randomisierung zu der Gruppe der schriftlichen Intervention und haben daher Briefe erhalten.

Die Tabelle Nr. 6 zeigt die Einschlusskriterien je nach Interventionsgruppe.

Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Gruppen nicht.

Tabelle 6 Patientinnen erfüllen Einschlusskriterien nach Interventionsgruppe

	Verweigert	Kontrollen	mündliche	schriftliche	Gesamt
	N	N	N	N	N
nein	7	0	2	1	10
ja	0	57	57	57	171
Gesamt	7	57	59	58	181

4.1.2 Alter und Kinderzahl

Es ergaben sich für die Parameter Alter, Kinderzahl und Menopausenstatus keine signifikante Mittelwertunterschiede. Das mediane Alter aller Patientinnen, die in der Studie eingeschleust wurden, war 63,2 Jahre und das mediane Alter der Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten war 63,3 Jahre.

Tabelle 7 Alter

Kontrollen			mündliche			schriftliche			Gesamt		
N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
57	62,5	8,5	57	64,1	9,8	57	63,2	8,1	171	63,3	8,8

Die nächste Tabelle beschreibt die Kinderanzahl in den drei Interventionsgruppen und den Mittelwert. Die Randomisierung ergab keine signifikante Mittelwertunterschiede. Im Mittel hatten die Studienpatientinnen ca. 1,8 Kinder.

Tabelle 8 Anzahl Kinder

	Kontrollen			mündlich			schriftlich			Gesamt		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Kinder	57	1,8	1,2	57	1,9	1,1	57	1,9	1,4	171	1,8	1,3

4.1.3 Menopausenstatus

Es folgt nun eine Tabelle mit dem Menopausenstatus der Studienpopulation. Die Tabelle berücksichtigt 171 Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 9 Menopausenstatus

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
postmenopausal	56	98,2	57	100,0	55	96,5	168	98,2
premenopausal	1	1,8	0	0,0	2	3,5	3	1,8
Gesamt	57	100,0	57	100,0	57	100,0	171	100,0

Es fällt auf, dass drei Studienpatientinnen Prämenopausal sind. Nach der Rekrutierung in der Studie haben wir mit einem postmenopausalen Status durch die geplante Chemotherapie gerechnet. Dies war aber nicht der Fall. Diese Patientinnen haben dann Tamoxifen erhalten und sind aus der Studie ausgeschlossen. Zwischen den Gruppen sind keine signifikante Mittelwertunterschiede zu erkennen.

4.1.4 Berufliche Tätigkeit und Ausbildung

In der folgende Tabellen wird die aktuelle berufliche Tätigkeit vom Patientengut untersucht. Ein Chi2-Test zeigt keine signifiakante Unterschiede ($p < 0,05$) und keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Über die Hälfte der Patientinnen waren Rentnerinnen.

Tabelle 10 aktuelle berufliche Tätigkeit

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Rentnerin	30	55,6	28	51,9	34	61,8	92	56,4
Hausfrau	8	14,8	10	18,5	10	18,2	28	17,2
berufstätig	16	29,6	16	29,6	11	20,0	43	26,4
Gesamt	54	100,0	54	100,0	55	100,0	163	100,0

Die Berufsausbildung in der folgenden Tabelle zeigt ebenfalls keine signifikante Gruppenunterschiede, wobei die erwarteten Fallzahlen in fast 50 % der Zellen unter N=5 liegt, was den Test nur als Trendgeber zulässt. Auffallend ist allerdings, dass vor allem ein Abschluss an einer Fachhochschule aber auch an einer Universität bei den Kontrollen gehäuft vorkommt. Fast ein Drittel der Patientinnen haben keine Berufsausbildung als Antwort angegeben.

Tabelle 11 Berufsausbildung

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
abgeschlossene Lehre	26	50,0	28	51,9	33	61,1	87	54,4
Fachhochschule	3	5,8	0	,0	0	,0	3	1,9
Universität	8	15,4	5	9,3	2	3,7	15	9,4
sonstige	1	1,9	0	,0	0	,0	1	,6
keine	14	26,9	21	38,9	19	35,2	54	33,8
Gesamt	52	100,0	54	100,0	54	100,0	160	100,0

4.1.5 Histologie und Tumorangaben

Darstellung der Daten zu den Tumorangaben:

Es soll gezeigt werden ob es innerhalb der Gruppen Unterschiede in Bezug auf der Tumordifferenzierung gibt.

Untersucht wurden folgende Parameter:

- a. Histologie
- b. Tumorstadium (T)
- c. Lymphknotenstatus (N)
- d. Metastasen (M)
- e. Rezeptorstatus (ER= Östrogenrezeptor)

Von den 181 rekrutierten Mammakarzinom Patientinnen ergaben sich bei 174 Patientinnen Angaben zur Histologie, sowie Angaben zum spezifischen Tumor- und Lymphknotenstadium.

Zu a:

Histologie

Die Histologie liegt von 174 Patientinnen vor.

Tabelle 12 Histologie

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
invasiv	56	98,2	58	100,0	59	100,0	173	99,4
microinvasiv	1	1,8	0	0,0	0	0,0	1	0,6
Gesamt	57	100,0	58	100,0	59	100,0	174	100,0

Es ergab sich bei der Auswertung keinerlei statistisch signifikante Unterschiede

Im Chi2-Test.

Zu b:

Tumorstadium (T)

Tabelle 13 Tumorgroße

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
T1	33	57,9	37	62,7	37	63,8	107	61,5
T2	17	29,8	17	28,8	20	34,5	54	31,0
T3	6	10,5	3	5,1	1	1,7	10	5,7
T4	1	1,8	2	3,4	0	,0	3	1,7
Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0

Es gibt keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, außer eine nicht signifikante Häufigkeit bei den Kontrollen für T3.

Zu c:

Lymphknotenstatus (N)

Tabelle 14 Lymphknotenstatus (N)

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
N0	27	47,4	32	54,2	26	44,8	85	48,9
N1	19	33,3	18	30,5	21	36,2	58	33,3
N2	8	14,0	5	8,5	6	10,3	19	10,9
N3	3	5,3	4	6,8	4	6,9	11	6,3
NX	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	,6
Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0

Es ergab sich bei der Auswertung keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Lymphknoten-Stadien. Auch ein Trend ist nicht abzugrenzen, zumal die Fallzahlen extrem unterschiedlich innerhalb der Gruppen verteilt sind.

Zu d:

Metastasen

Tabelle 15 Metastasen (M)

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
M0	56	98,2	57	96,6	57	98,3	170	97,7
M1	1	1,8	2	3,4	1	1,7	4	2,3
Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0

Es gibt keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zu e:

Rezeptorstatus

Tabelle 16 Rezeptorstatus

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
negativ	0	0,0	1	1,7	1	1,7	2	1,1
positiv	57	100,0	58	98,3	57	98,3	172	98,9
Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0

Es gibt keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Studie wurden tatsächlich zwei Rezeptornegative Patientinnen rekrutiert, von denen die eine die Einschlusskriterien nicht erfüllt hat. Diese zwei Patientinnen haben keinen Aromatasehemmer erhalten und wurden aus der Studie ausgeschlossen.

4.1.6 Primärtherapie

Darstellung der Daten zu den Operationen

Tabelle 17 Operationen

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Axilladiss	57	34,7	54	32,9	53	32,3	164	95,9
BET	42	73,7	36	63,2	41	71,9	119	69,6
Mastektomie	15	28,3	22	41,5	16	30,2	53	31

Es gibt keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese Tabelle beschreibt die durchgeführten Operationen. Eine Axilladisektion wurde in 95,9% der Fälle als zusätzliche Operation ausgerechnet.

Radiatio

Tabelle 18 Radiotherapie

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
negativ	2	3,5	6	10,5	4	7,0	12	7,0
positiv	55	96,5	51	89,5	53	93,0	159	93,0
Gesamt	57	100,0	57	100,0	57	100,0	171	100,0

Es gibt keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Art der Chemotherapie

Tabelle 19 Chemotherapie

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Chemotherapie	16	28,1	11	19,3	23	41,1	50	29,5
keine	41	71,9	46	80,7	33	58,9	120	70,6
Gesamt	57	100,0	57	100,0	56	100,0	170	100,0

Zu einer Patientin liegen keine Angaben vor. Obwohl in der Interventionsgruppe "mündlich" deutlich häufiger anthrazyklinhaltige Therapien vorkommen und seltener "keine", ist der Unterschied im χ^2 -Test gerade marginal signifikant, wobei die zu erwartende Zelhäufigkeit in 33% der Fälle unter N=5 liegt, also das geforderte maximale Maß von 25% überschreitet, daher ist dieses Ergebnis nur als Trend zu sehen.

4.1.7 Adjuvante Therapie

Beginn der Aromatasehemmertherapie

Tabelle 20 Start Aromatasetherapie relativ zum Therapiestart

Kontrollen					mündlich					schriftlich					Gesamt				
N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
54	0,6	5,4	-12,0	33,0	55	0,0	,2	-,9	,3	54	-0,3	2,1	-12,0	6,4	163	0,1	3,3	-12,0	33,0

Positive Werte bedeuten, dass die Einnahme der Aromatasehemmer bereits nach dem Studienbeginn gestartet wurde, 0 bedeutet zeitgleich. Negative Werte, dass der Therapiebeginn vor dem Start der empfohlenen Aromatasehemmereinnahme lag. 84% hatten einen synchronen Start, 8,6% starteten zuerst die Aromatasehemmer und 7,4% starteten die Aromatasehemmertherapie nach dem empfohlenen Therapiebeginn.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt keine signifikanten Unterschiede über alle Gruppen hinweg. Auch nachgeschaltete U-Tests nach Mann-Whitney zeigen keine Gruppenunterschiede.

Die Fallzahlen und statistischen Kennwerte sind für das Kollektiv " Pat. erfüllen Einschlusskriterien" dieselben.

Tabelle 21 Wirkstoff des Aromatasehemmers

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Anastrozol	50	87,7	54	94,7	54	94,7	158	92,4
Examestan	1	1,8	0	0,0	0	0,0	1	0,6
Letrozol	5	8,8	3	5,3	2	3,5	10	5,8
Tamoxifen	1	1,8	0	,0	1	1,8	2	1,2
Gesamt	57	100,0	57	100,0	57	100,0	171	100,0

Es gibt keine signifikanten Mittelwertunterschiede.

4.1.8 Nebendiagnosen und Begleittherapie

Dokumentation der Nebendiagnosen bis zum Studieneinschluss; Dokumentation der Erkrankung, nicht einer Prozedur.

Tabelle 22 Gesamtzahl Nebendiagnosen

Kontrollen			mündlich			schriftlich			Gesamt		
N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
56	5,1	3,2	54	5,4	3,5	55	5,2	3,1	165	5,2	3,2

Es gibt keine signifikante Mittelwertunterschiede.

4.1.9 Medikation

Gesamtzahl der Medikamente zusätzlich zu Aromatasehemmer

Tabelle 23 Durchschnittliche Medikamentenzahl

Kontrollen			schriftlich			mündlich			Gesamt		
N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
61	2,5	3,1	54	2,6	2,8	54	2,4	2,4	169	2,5	2,8

Es gibt keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2 Einjahresauswertung und Compliance-Berechnung

Die Complianceberechnung erfolgte auf zwei Ebenen: Patientenselbsteinschätzung und Rezeptkontrolle.

4.2.1 Compliance Patient: Patient Self-Report

Für die Patienten-Selbsteinschätzung gibt es 161 Einjahresangaben. Missings von 11508 (keine Angabe, aber laut Rezept nur 25% Compliance), 11600 (Pat nicht mehr erreichbar) und 11618 (verstorben).

Tabelle 24 Patienten self-report: Tabletteneinnahme

	Kontrollen		mündliche		schriftliche		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
keine (0)	1	1,9	1	1,9	0	0,0	2	1,2
wenige (1-9)	0	0,0	2	3,8	0	0,0	2	1,2
weniger als die Hälfte (10-24)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ca. die Hälfte (25-28)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
mehr als die Hälfte (29-41)	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,6
fast alle (42-51)	8	15,1	8	15,1	9	16,4	25	15,5
alle (52)	43	81,1	42	79,2	46	83,6	131	81,4
Gesamt	53	100,0	53	100,0	55	100,0	161	100,0

Daraus leitet sich eine Compliance durch die Selbsteinschätzung der Patientinnen ab, bei einem cut-off von 80% vollständiger Einnahme, wovon 96,2% der Patientinnen ausgehen. Es fällt auf, dass die Patientinnen sich selbst fast ausnahmslos als compliant einschätzen.

Tabelle 25 Patienten self-report: Compliance

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
non-compliant	2	3,8	3	5,7	0	0,0	5	3,1
compliant	51	96,2	50	94,3	55	100,0	156	96,9
Gesamt	53	100,0	53	100,0	55	100,0	161	100,0

Der Chi2-Test liefert keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschiede ($\chi^2=3,68$; $p=1,26$) zwischen den Interventionsgruppen für die Compliance der Selbsteinschätzung der Patientinnen. Allerdings fällt auf, dass insbesondere in der mündlichen Interventionsgruppe häufiger non-compliant Selbsteinschätzungen vorkommen.

4.2.3 Compliance Rezeptkontrolle

4.2.3.1 Rezeptdaten und Complianceberechnung

Es sind 166 Baseline Angaben zur Rezeptkontrolle eingetragen, zu welchen von 155 Patientinnen insgesamt 619 Detailrezeptdatensätze existieren, deren Ausstelldatum bei oder vor der Einjahres-Abschlussvisite lag.

Es lassen sich somit 155 Einteilungen für die Compliance auf der Grundlage der Rezeptdaten realisieren.

Tabelle 26 Ort der Rezeptaussstellung

	Kontrollen		Mündlich		Schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Extern	137	69,5	150	70,8	145	68,1	432	69,5
Therapiezentrum	60	30,5	62	29,2	68	31,9	190	30,5
Gesamt	197	100,0	212	100,0	213	100,0	619	100,0

Der Chi2-Test ($\chi^2=0,361$; $p=0,835$) zeigt keinerlei signifikanten Verteilungsunterschiede.

Über zweidrittel der Rezepte wurden extern ausgestellt.

4.2.3.2 Therapiedauer

Tabelle 27 Verteilung ob Randomisierung nach, vor oder zeitgleich zum Therapiebeginn liegt

	Kontrollen		Schriftlich		Mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Therapiebeginn vor Randomisierung	10	19,6	7	13,7	13	24,5	30	19,4
Therapiebeginn gleich Randomisierung	12	23,5	13	25,5	17	32,1	42	27,1
Therapiebeginn nach Randomisierung	29	56,9	31	60,8	23	43,4	83	53,5
Gesamt	51	100,0	51	100,0	53	100,0	155	100,0

Es fällt auf, dass insgesamt fast 20% der Patientinnen nach Therapiebeginn randomisiert wurden und bei über der Hälfte der Therapiestart nach der Randomisierung lag.

Der Chi2-Test ($\chi^2=3,69$; $p=0,411$) zeigt keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Interventionsgruppen hinsichtlich des Zeitpunkts der Randomisierung und des Therapiebeginns. Allerdings fällt auf, dass in der mündlichen Interventionsgruppe der Therapiebeginn besonders selten nach Randomisierung war.

Fazit: Der Zeitpunkt der Randomisierung hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Compliance ($r=0,059$; $p=0,469$).

Tabelle 28 Therapiedauer

Kontrollen N=51					Schriftlich N=51					Mündlich N=53					Gesamt N=155				
Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max
55,0	6,0	54,1	42,0	91,4	55,1	4,6	54,1	48,4	76,3	54,5	3,3	53,9	49,4	68,0	54,8	4,7	54,1	42,0	91,4

Es zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Therapiedauer; Kruskal-Wallis-Test ($\chi^2=0,434$; $p=0,805$).

4.2.3.3 GAPs

Tabelle 29 Häufigkeit des Auftretens von GAPs

	Kontrollen		Schriftlich		Mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	22	43,1	27	52,9	27	50,9	76	49,0
1	18	35,3	13	25,5	16	30,2	47	30,3
2	7	13,7	10	19,6	7	13,2	24	15,5
3	3	5,9	1	2,0	3	5,7	7	4,5
4	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6
Gesamt	51	100,0	51	100,0	53	100,0	155	100,0

Der χ^2 -Test ($\chi^2=5,34$; $p=0,72$) zeigt keine signifikanten Verteilungsunterschiede, wobei in 40% der Fälle die Erwartungswerte pro Zelle unter $N=5$ liegen, er kann somit nur als Trend gewertet werden, aber auch numerisch sind die Unterschiede gering. Somit haben die Interventionen keinerlei Einfluss auf die GAPs.

Tabelle 30 GAP-Dauer nach Interventionsgruppen

Kontrollen (N=29)					Schriftlich (N=24)					Mündlich (N=25)					Gesamt (N=78)				
Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max
-76,1	79,9	-48,0	-295,0	-1,0	-72,5	78,5	-44,0	-344,0	-2,0	-54,5	51,2	-45,0	-194,0	-3,0	-68,1	71,2	-44,5	-344,0	-1,0

Der Kruskal-Wallis-Test ($\chi^2=0,42$; $p=0,81$) zeigt keine signifikanten Gruppenmittelwertunterschiede.

4.2.3.4 Compliance nach Rezeptkontrolle

Die Compliance-Berechnung erfolgt nach den auf Abschnitt 3.3.2.1 angegebenen Rechenregeln (Berechnungsgrundlage für Compliance aus Rezeptdaten). Dabei ergeben sich folgende Häufigkeiten für die Compliance nach Interventionsgruppe.

Tabelle 31 Compliance nach Rezeptkontrolle (statisch 52 Wochen und individuell)

		Kontrollen		Schriftliche		Mündliche		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Compliance statisch bei festgelegten 52 Wochen Therapiedauer	non-compliant	21	41,2	18	35,3	19	35,8	58	37,4
	compliant	30	58,8	33	64,7	34	64,2	97	62,6
	Gesamt	51	100,0	51	100,0	53	100,0	155	100,0
Compliance individuell nach tatsächlicher Therapiedauer (mind. 42 Wochen)	non-compliant	27	52,9	18	35,3	20	37,7	65	41,9
	compliant	24	47,1	33	64,7	33	62,3	90	58,1
	Gesamt	51	100,0	51	100,0	53	100,0	155	100,0

Der Chi²-Test liefert keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Interventionsgruppen für die Compliance nach Rezeptkontrolle. Sowohl, wenn die Compliance aus der Anzahl der verordneten Medikamente während der Therapiedauer statisch (mit 52 Wochen festgelegt) oder individuell (aufgrund der tatsächlichen Therapiedauer) berechnet wird ($\chi^2=0,462$; $p=0,794$) respektive ($\chi^2=3,84$; $p=0,155$).

Vergleicht man für die individuelle Compliance die Gruppen einzeln miteinander, so zeigt sich zwischen Kontrollen und schriftlicher Interventionsgruppen ein marginales Chi²-Test ($\chi^2=2,866$; $p=0,090$), zwischen Kontrolle und mündlicher Interventionsgruppen Chi²-Test ($\chi^2=1,88$; $p=0,170$) und zwischen der mündlichen und schriftlichen Interventionsgruppen Chi²-Test ($\chi^2=111$; $p=0,739$) keinerlei Hinweise auf eine Signifikanz.

Auffallend ist allerdings, dass die individuelle Therapiedauer als Berechnungsgrundlage der Compliance einen fast schon marginal signifikanten Verteilungsunterschied zeigt, der vor allem bei der deutlich niedrigeren Compliance der Kontrollen liegt, 47% zu fast 65% bei der schriftlichen bzw. 62% bei der mündlichen Intervention.

Rein numerisch ergibt sich für die Compliance bei individueller Therapiedauer ein Zugewinn in der Compliance von fast 37% bzw. 18 Prozentpunkte in der schriftlich Interventionsgruppe und 15% bzw. 15 Prozentpunkte in der Mündlich.

Aus diesem Grund und weil mit der individuellen Therapiedauer die Compliance "wahrheitsgetreuer" abgebildet wird, kommt diese Form der Compliance-Berechnung als - Grundlage für alle weiteren Vergleiche und Unterteilung anderer Parameter mit der Compliance zum Einsatz

Tabelle 32 Absolute Compliance-Werte nach Interventionsgruppen

	Kontrollen					Schriftlich					Mündlich					Gesamt				
	Mean	Med	SD	Min	Max	Mean	Med	SD	Min	Max	Mean	Med	SD	Min	Max	Mean	Med	SD	Min	Max
Compliance % auf 52-Wochenbasis	74,3	84,6	33,7	0	122,3	85,9	100,0	32,3	0	141,2	82,4	92,9	28,5	9,9	115,7	80,9	91,2	31,7	0,0	141,2
Compliance % auf individueller Therapiedauerbasis	70,5	79,3	31,9	0	105,7	80,8	90,0	29,1	0	131,9	78,7	91,0	26,7	9,4	107,7	76,7	89,4	29,4	0,0	131,9

Aus diesem Grund ist für alle folgenden Auswertungen die Compliance mit individueller Therapiedauer als Compliance-Variable durch Rezeptkontrolle festgelegt worden.

4.2.5 Gründe für Nichteinnahme von Medikamenten und Menopause rating scale

4.2.5.1 Gründe für Nichteinnahme von Medikamenten

Tabelle 33 Medikamenteneinnahme Unregelmäßigkeiten nach Interventionsgruppen

		Kontrollen		Schriftlich		Mündlich		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Medizin vergessen	nein	52	91,2	55	93,2	54	93,1	161	92,5
	ja	5	8,8	4	6,8	4	6,9	13	7,5
	Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0
Medizin nachlässig	nein	57	100,0	58	98,3	56	96,6	171	98,3
	ja	0	0,0	1	1,7	2	3,4	3	1,7
	Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0
Medizin besser fühlen aufhören	nein	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0
	ja	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0
Medizin schlechter fühlen aufhören	nein	56	98,2	57	96,6	54	93,1	167	96,0
	ja	1	1,8	2	3,4	4	6,9	7	4,0
	Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0
Arimidex Einnahme	nein	5	8,6	6	10,2	7	12,1	18	10,3
	ja	53	91,4	53	89,8	51	87,9	157	89,7
	Gesamt	58	100,0	59	100,0	58	100,0	175	100,0

Tabelle 34 Medikamenteneinnahme Unregelmäßigkeiten und Compliance

		non-compliant		compliant		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%
Medizin vergessen	nein	59	93,7	82	92,1	141	92,8
	ja	4	6,3	7	7,9	11	7,2
	Gesamt	63	100,0	89	100,0	152	100,0
Medizin nachlässig	nein	62	98,4	87	97,8	149	98,0
	ja	1	1,6	2	2,2	3	2,0
	Gesamt	63	100,0	89	100,0	152	100,0
Medizin besser fühlen aufhören	nein	63	100,0	89	100,0	152	100,0
	ja	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Gesamt	63	100,0	89	100,0	152	100,0
Medizin schlechter fühlen aufhören	nein	59	93,7	87	97,8	146	96,1
	ja	4	6,3	2	2,2	6	3,9
	Gesamt	63	100,0	89	100,0	152	100,0
Arimidex Einnahme	nein	10	15,9	5	5,6	15	9,9
	ja	53	84,1	84	94,4	137	90,1
	Gesamt	63	100,0	89	100,0	152	100,0

Der χ^2 -Test zeigt keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Interventionsgruppen, wobei die erwartete Fallzahl von mehr als N=5 pro Zelle für valide Testergebnisse fast durchweg nicht erfüllt war, die Ergebnisse also nicht wirklich statistisch haltbar sind. Allerdings sind die numerischen Unterschiede auch nicht auffällig, insofern scheint es keine Unterschiede zu geben.

Tabelle 35 Medikament vertragen nach Interventionsgruppen

	Kontrollen		Schriftlich		Mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
sehr schlecht	6	10,5	9	15,3	5	8,6	20	11,5
schlecht	5	8,8	8	13,6	6	10,3	19	10,9
weiß nicht	15	26,3	15	25,4	18	31,0	48	27,6
gut	20	35,1	18	30,5	19	32,8	57	32,8
sehr gut	11	19,3	9	15,3	10	17,2	30	17,2
Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0

Der Chi²-Test zeigt keine signifikanten Interventionsgruppenunterschiede.

Tabelle 36 Medikament vertragen nach Compliance

	non-compliant		compliant		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
sehr schlecht	9	14,3	9	10,1	18	11,8
schlecht	10	15,9	8	9,0	18	11,8
weiß nicht	13	20,6	29	32,6	42	27,6
gut	21	33,3	27	30,3	48	31,6
sehr gut	10	15,9	16	18,0	26	17,1
Gesamt	63	100,0	89	100,0	152	100,0

Keine signifikanten Chi²-Test Gruppenunterschiede, wobei die non-compliant Patientinnen häufiger schlecht und sehr schlecht angaben. Die Unverträglichkeit könnte die Entscheidung der Patientinnen zum Absetzen der Medikamente unterstützen.

Tabelle 37 Medikamenteneinnahme unterbrochen nach Interventionsgruppen

	Kontrollen		Schriftlich		Mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
nie	53	91,4	52	89,7	51	89,5	156	90,2
manchmal	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
teilweise	2	3,4	3	5,2	0	0,0	5	2,9
meistens	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
dauerhaft	3	5,2	3	5,2	6	10,5	12	6,9
Gesamt	58	100,0	58	100,0	57	100,0	173	100,0

Der Chi²-Test zeigt keine signifikanten Interventionsgruppenunterschiede.

Tabelle 38 Medikamenteneinnahme unterbrochen nach Compliance

	non-compliant		compliant		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
nie	55	90,2	81	91,0	136	90,7
manchmal	0	0,0	0	0,0	0	0,0
teilweise	0	0,0	5	5,6	5	3,3
meistens	0	0,0	0	0,0	0	0,0
dauerhaft	6	9,8	3	3,4	9	6,0
Gesamt	61	100,0	89	100,0	150	100,0

Der Chi²-Test ($\chi^2=5,95$; $p=0,051$) zeigt marginale Unterschiede, wobei mehr als 50% der Zellen einen Erwartungswert unter N=5 haben.

Tabelle 39 Medikamenteneinnahme unterbrochen weshalb nach Interventionsgruppen

	Kontrollen		Schriftlich		Mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nebenwirkungen	2	50,0	5	71,4	4	80,0	11	68,8
Rat Hausarzt	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rat Uni-Klinik	1	25,0	1	14,3	1	20,0	3	18,8
anderer ärztlicher Rat	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	6,3
Kein Rezept erhalten	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rezept zu spät angefordert	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Medikament vergessen	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
sonstiges	0	0,0	1	14,3	0	0,0	1	6,3
Gesamt	4	100,0	7	100,0	5	100,0	16	100,0

Der Chi²-Test zeigt keine signifikanten Interventionsgruppenunterschiede. Die Fallzahlen in den Gruppen sind zu klein für valide eine Aussage.

Tabelle 40 Medikamenteneinnahme unterbrochen weshalb nach Compliance

	non-compliant		compliant		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Nebenwirkungen	7	100,0	3	37,5	10	66,7
Rat Hausarzt	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rat Uni-Klinik	0	0,0	3	37,5	3	20,0
anderer ärztlicher Rat	0	0,0	1	12,5	1	6,7
Kein Rezept erhalten	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rezept zu spät angefordert	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Medikament vergessen	0	0,0	0	0,0	0	0,0
sonstiges	0	0,0	1	12,5	1	6,7
Gesamt	7	100,0	8	100,0	15	100,0

Der Chi²-Test ($\chi^2=6,5$; $p=0,087$) zeigt marginale Unterschiede, wobei mehr als 85% der Zellen einen Erwartungswert unter N=5 haben.

4.2.5.2 Menopause Rating Scale (MRS)²

Tabelle 41 Menopause rating scale (MRS) Verteilung der Antworthäufigkeiten

	keine		leicht		mittel		stark		sehr stark		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Wallungen und Schwitzen	51	32,1	36	22,6	36	22,6	20	12,6	16	10,1	159	100,0
Herzbeschwerden	83	52,2	38	23,9	31	19,5	5	3,1	2	1,3	159	100,0
Schlafstörungen	40	25,2	27	17,0	52	32,7	30	18,9	10	6,3	159	100,0
Depressive Verstimmung	66	41,8	37	23,4	35	22,2	14	8,9	6	3,8	158	100,0
Reizbarkeit	77	48,4	43	27,0	28	17,6	8	5,0	3	1,9	159	100,0
Ängstlichkeit	89	56,0	28	17,6	31	19,5	10	6,3	1	,6	159	100,0
Körperl. und geist. Erschöpfung	46	28,9	38	23,9	48	30,2	20	12,6	7	4,4	159	100,0
Sexualprobleme	83	52,5	21	13,3	34	21,5	13	8,2	7	4,4	158	100,0
Harnwegsbeschwerden	107	67,3	23	14,5	16	10,1	12	7,5	1	,6	159	100,0
Trockenheit Scheide	76	47,8	31	19,5	23	14,5	16	10,1	13	8,2	159	100,0
Gelenk Muskelbeschwerden	26	16,4	23	14,5	39	24,5	41	25,8	30	18,9	159	100,0

Diese Tabelle zeigt uns ein uneinheitliches Muster, was den Schweregrad der verschiedenen menopausalen Beschwerden, häufig durch die endokrine Therapie bedingt, betrifft. Die Mehrheit der Patientinnen gibt an, keine oder leichte vegetative Symptome zu haben. Für die Items *Schlafstörungen* und *Gelenk-/Muskelbeschwerden* zeigt sich eine Antworthäufigkeit in dem Schweregrad mittel und stark. Interessanterweise ergibt sich keine signifikante Differenz zwischen den Interventionsgruppen (s. Tbl. 43), sowie zwischen Compliant und Non-Compliant Patientinnen (s. Tbl. 42). Also trotz der verstärkten Beschwerden bei diesen zwei Items entscheidet sich unser Patientenkollektiv unabhängig von den Interventionen zur Fortführung oder Abbruch der Therapie.

² Die Menopause Rating Scale (MRS) ist eine Lebensqualitätsskala (health-related quality of life scale (HRQoL)) und wurde aufgrund des Mangels an standardisierten Skalen entwickelt, um die Schwere der Alterssymptome und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität zu messen in den frühen 1990er. Die erste Version wurde noch von dem behandelten Arzt ausgefüllt, aber methodische Kritik hat zu der Entwicklung einer vereinfachten Skala geführt, die leicht von Frauen ausgefüllt werden kann. aus: Health and Quality of Life Outcomes 2004, bei Klaas Heinemann et al.

Tabelle 42 Menopause rating scale (MRS) Mittelwerte nach Compliance

	non-compliant N=63		compliant N=89		Gesamt N=152	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Wallungen und Schwitzen	1,4	1,3	1,5	1,3	1,5	1,3
Herzbeschwerden	0,8	1,0	0,7	0,9	0,8	1,0
Schlafstörungen	1,7	1,3	1,7	1,1	1,7	1,2
Depressive Verstimmung	1,1	1,1	1,0	1,2	1,1	1,2
Reizbarkeit	0,8	0,9	0,9	1,1	0,9	1,0
Ängstlichkeit	0,6	0,9	0,9	1,0	0,8	1,0
Körperl. und geist. Erschöpfung	1,4	1,3	1,4	1,1	1,4	1,2
Sexualprobleme	1,1	1,3	0,9	1,1	1,0	1,2
Harnwegsbeschwerden	0,8	1,1	0,5	0,9	0,6	1,0
Trockenheit Scheide	1,3	1,5	1,1	1,2	1,2	1,3
Gelenk Muskelbeschwerden	2,1	1,5	2,2	1,2	2,2	1,3

Der U-Test nach Mann-Whitney zeigt nur für die Items "Ängstlichkeit" einen signifikanten Unterschied ($Z=-2,2$; $p=0,028$) zwischen compliant und non-compliant Patientinnen, d.h. compliant Patientinnen waren etwas ängstlicher.

Tabelle 43 Menopause rating scale (MRS) Mittelwerte nach Interventionsgruppen

	Kontrollen N=52		Schriftlich N=55		Mündlich N=52		Gesamt N=159	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Wallungen und Schwitzen	1,5	1,3	1,4	1,4	1,6	1,3	1,5	1,3
Herzbeschwerden	0,7	1,0	0,7	0,9	0,9	1,0	0,8	1,0
Schlafstörungen	1,6	1,2	1,7	1,3	1,6	1,2	1,6	1,2
Depressive Verstimmung	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1	1,2
Reizbarkeit	0,8	1,0	0,8	1,0	0,9	1,0	0,8	1,0
Ängstlichkeit	0,7	1,0	0,7	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0
Körperl. und geist. Erschöpfung	1,5	1,3	1,2	1,1	1,5	1,1	1,4	1,2
Sexualprobleme	1,2	1,2	0,7	1,2	1,1	1,2	1,0	1,2
Harnwegsbeschwerden	0,6	1,0	0,6	1,0	0,5	1,0	0,6	1,0
Trockenheit Scheide	1,3	1,3	0,9	1,2	1,2	1,5	1,1	1,3
Gelenk Muskelbeschwerden	2,1	1,4	2,3	1,3	2,0	1,4	2,2	1,3

Sexualprobleme traten signifikant seltener in der Interventionsgruppe "schriftlich" auf ($Z=-2,12$; $p=0,034$) wie auch marginal signifikant seltener *Trockene Scheide* ($Z=-1,94$; $p=0,052$). Die "mündliche" Interventionsgruppe war latent *ängstlicher* als die "Schriftliche" ($Z=-1,77$; $p=0,077$).

4.2.6 Therapieabbruch (Kaplan Meier)

Ein Therapieabbruch gilt dann, wenn die MPR (medication possession ratio) unter 80% sinkt. Die MPR entspricht hier der Medikamentenverfügbarkeit laut der Formel auf Abschnitt 3.3.2.1. Die Kaplan-Meier Kurven wurden bei 60 Wochen Medikamentenverfügbarkeit trunziert. Bei 52 Wochen (Untersuchungszeitraum laut Studienplan) ist eine Hilfslinie eingezeichnet worden.

Abbildung 3 Kaplan Meier Rezeptkontrolle und Compliance

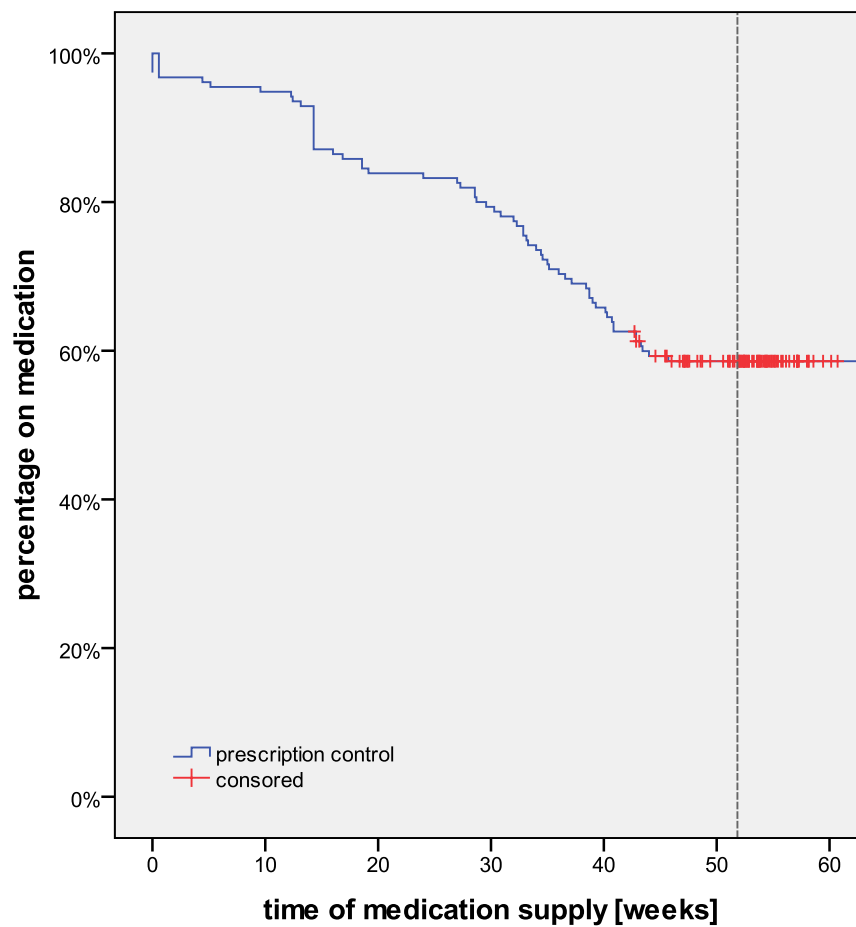


Tabelle 44 Kaplan Meier: Nach Rezeptdaten und individuelle Therapiedauer

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
52,396	2,279	47,928	56,864	63,571	15,884	32,438	94,705

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 3 Kaplan Meier Compliance (MPR>80%) nach Interventionsgruppen und unter Berücksichtigung der GAP's

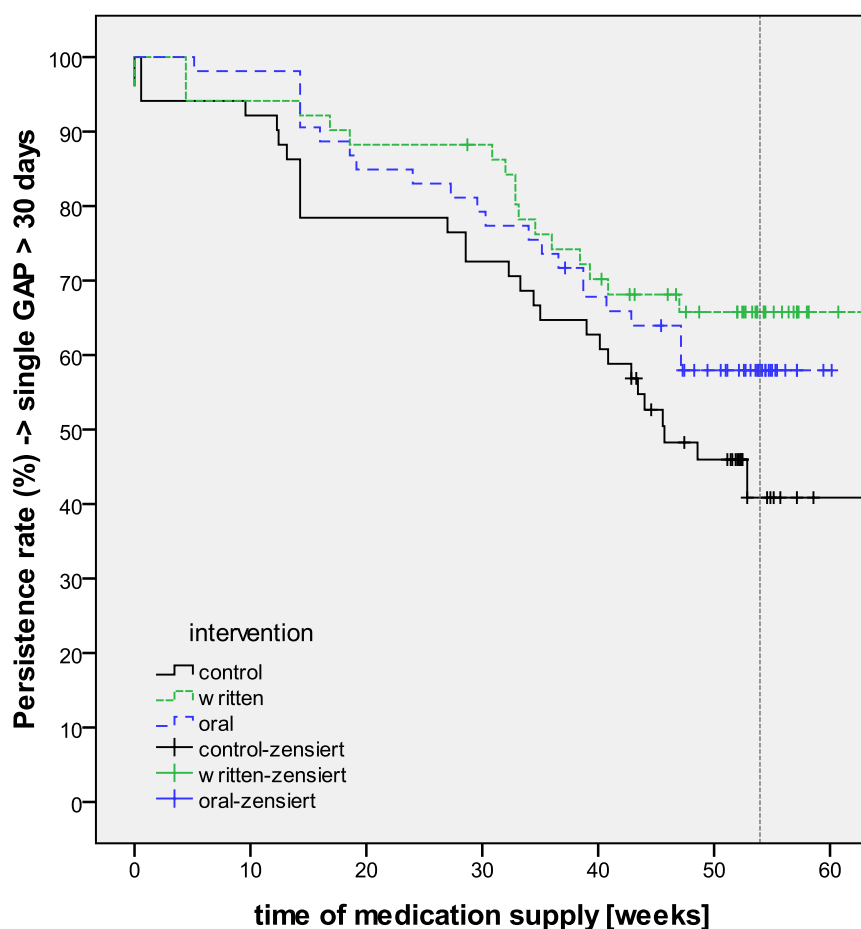


Tabelle 45 Kaplan Meier: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit GAP > 30

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

intervention	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Kontrollen	43,185	3,001	37,304	49,067	45,714	4,434	37,023	54,406
Schriftlich	57,522	3,328	51,000	64,045
Mündlich	47,080	2,391	42,393	51,768
Gesamt	53,281	1,984	49,392	57,170

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Diese Daten haben insofern eine klinische Bedeutung, als die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, wie lange die Patientinnen im Mittel der Therapie treu blieben, also compliant waren.

Man sieht, dass laut Rezeptdaten doch eine mittlere Compliance für 52 Wochen Therapiedauer vorhanden ist. Teilt man die Ergebnisse auf die Interventionsgruppen auf, dann zeigt sich, wie auch in den anderen Ergebnissen, dass die Kontrollen mit 43 Wochen am schlechtesten abschnitten, wohingegen die schriftliche Interventionsgruppe mit 57 Wochen überdurchschnittlich gut abschnitten. Die Überlebenskurven unterscheiden sich nach Mantel-Cox nur zwischen den Kontrollen und der schriftlichen Interventionsgruppe für GAP>30 Tage signifikant voneinander (tv=4,297 p=0,038).

4.2.7 Persistence³

Die Häufigkeit von GAPs in den verschiedenen Interventionsgruppen sieht folgendermaßen aus:

Tabelle 46 Anzahl von GAPs nach Interventionsgruppe

Kontrollen						Schriftlich						Mündlich						Gesamt					
N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Med	SD	Min	Max
52	0,9	1,0	1,0	0,0	4,0	51	0,7	0,0	0,9	0,0	3,0	53	0,7	0,0	0,9	0,0	3,0	155	0,8	1,0	0,9	0,0	4,0

Der Kruskal-Wallis-Test ($\chi^2=1,14$; p=0,56) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

Betrachtet man wann es bei den N=80 Patientinnen, welche von mindestens einem GAP betroffenen sind, zum ersten GAP kommt, so zeigt sich folgendes Bild:

Tabelle 47 Therapiezeitpunkt, wann erstes GAP auftritt in Wochen (N=80)

Kontrollen						Schriftlich						Mündlich						Gesamt					
N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Med	SD	Min	Max
30	24,4	24,7	16,9	-,7	54,0	24	23,5	21,6	17,2	,0	60,0	26	27,1	21,8	15,3	5,3	61,0	80	25,0	22,6	16,4	-,7	61,0

Im Mittel tritt ein erster GAP nach der "Halbzeit", 25 Wochen, auf. Der Kruskal-Wallis-Test ($\chi^2=0,80$; p=0,67) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

³ Medication persistence: "The duration of time from initiation to discontinuation of therapy" (Cramer et al 2008). Die Regelmäßigkeit der Verordnungen als Maß für die Persistenz wurde definiert durch die Abwesenheit von Lücken, das heißt von längeren Zeitspannen ohne abgerechnete Verordnungen in den Medikationsprofilen (Pharm.62 1244 Ztg. · 152. Jahrgang· 5. April 2007)

Tabelle 48 Medication Possession Ratio (MPR) und Persistence

	Kontrollen N=51		Schriftlich N=51		Mündlich N=53		Gesamt	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
MPR (%)	70,4	31,8	79,7	27,9	78,4	26,5	76,2	28,9
persistence [weeks]	38,6	17,5	44,7	16,8	42,8	14,8	42,1	16,5

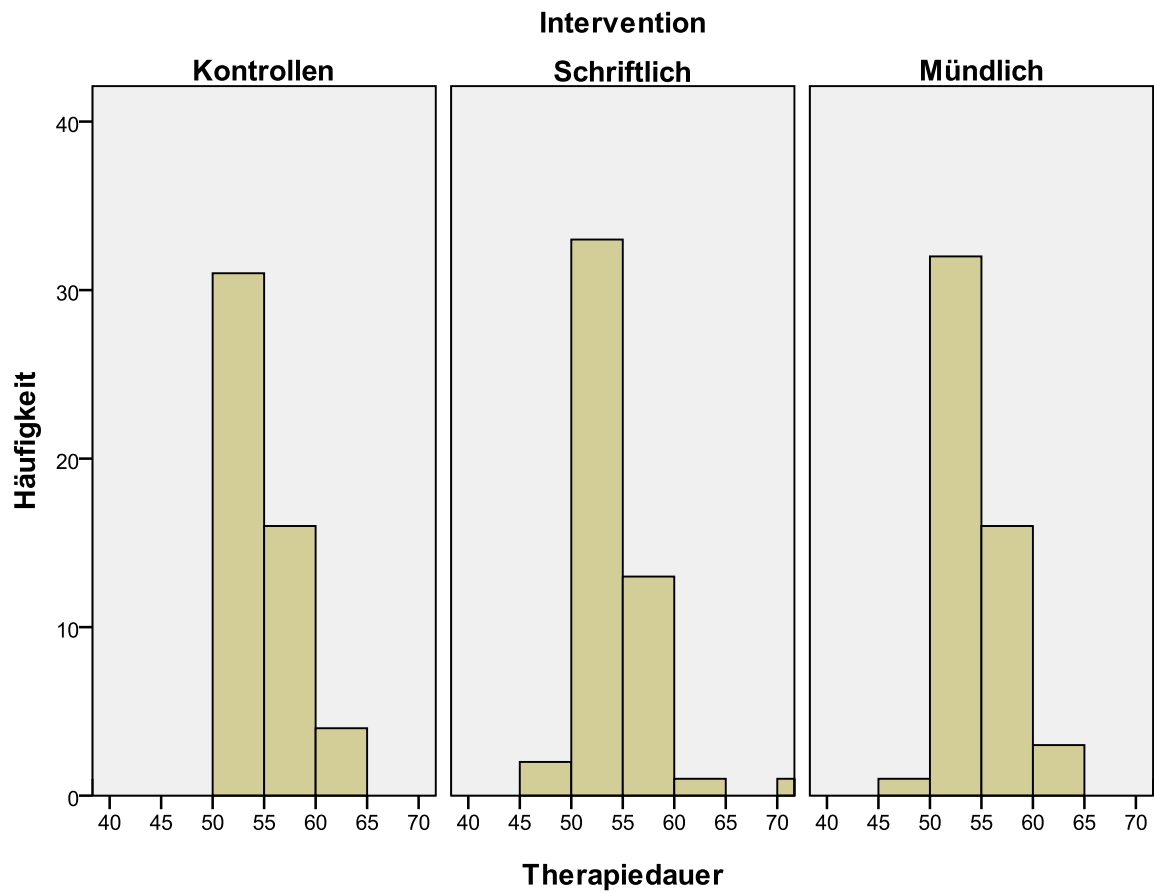
Die MPR zeigt die Zeit während des Therapiezeitraums, an denen eine Medikation gegeben war. Da die Daten der MPR laut Kolmogorov-Smirnov-Test nicht hinreichend normalverteilt waren, gelten die Medianwerte und folgt ein Kruskal-Wallis-Test ($\chi^2=3,83$; $p=0,147$), der keine Overall-Signifikanz aufweist.

Ein nachgeschalteter U-Test nach Mann-Whitney erbrachte zwischen Kontrollen und der schriftlichen Interventionsgruppen eine marginale Signifikanz ($Z=1,85$; $p=0,064$), zwischen Kontrollen und der mündlichen Interventionsgruppen allerdings keine ($Z=1,48$; $p=0,145$) wie auch zwischen schriftlich und mündlich ($Z=0,44$; $p=0,660$).

Da die Daten der Persistence laut Kolmogorov-Smirnov-Test nicht hinreichend normalverteilt waren, gelten die Medianwerte und folgt ein Kruskal-Wallis-Test ($\chi^2=5,01$; $p=0,082$), der eine marginale Overall-Signifikanz aufweist.

Ein nachgeschalteter U-Test nach Mann-Whitney erbrachte zwischen Kontrollen und der schriftlichen Interventionsgruppen eine Signifikanz ($Z=4,50$; $p=0,034$), zwischen Kontrollen und der mündlichen Interventionsgruppen allerdings keine ($Z=1,55$; $p=0,121$) wie auch zwischen schriftlich und mündlich ($Z=0,797$; $p=0,426$).

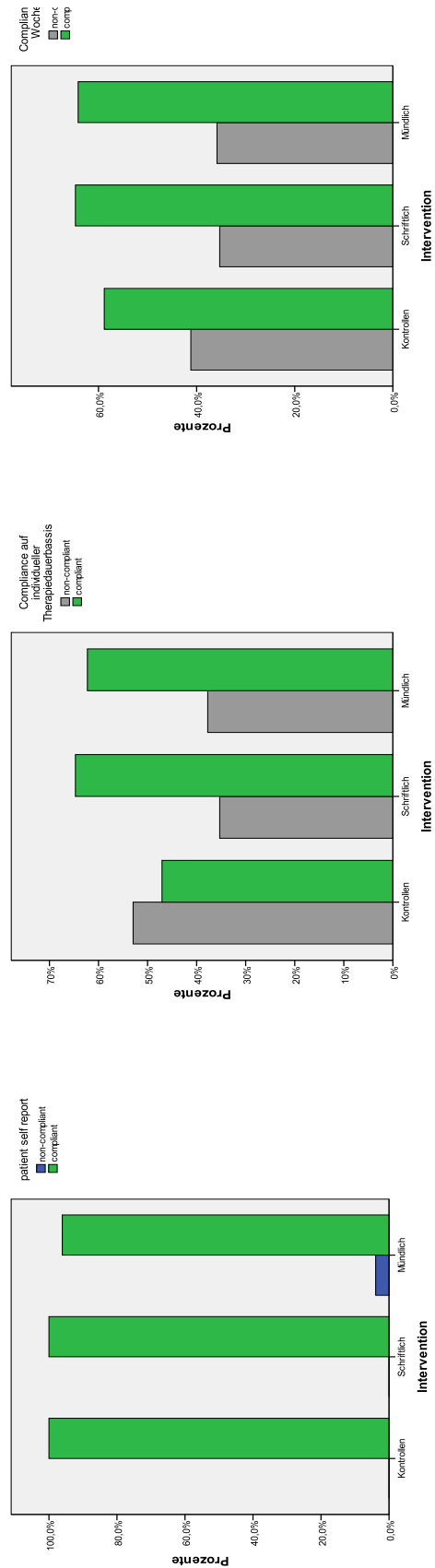
Abbildung 5 Therapiedauer nach Interventionsgruppe



4.2.8 Compliance

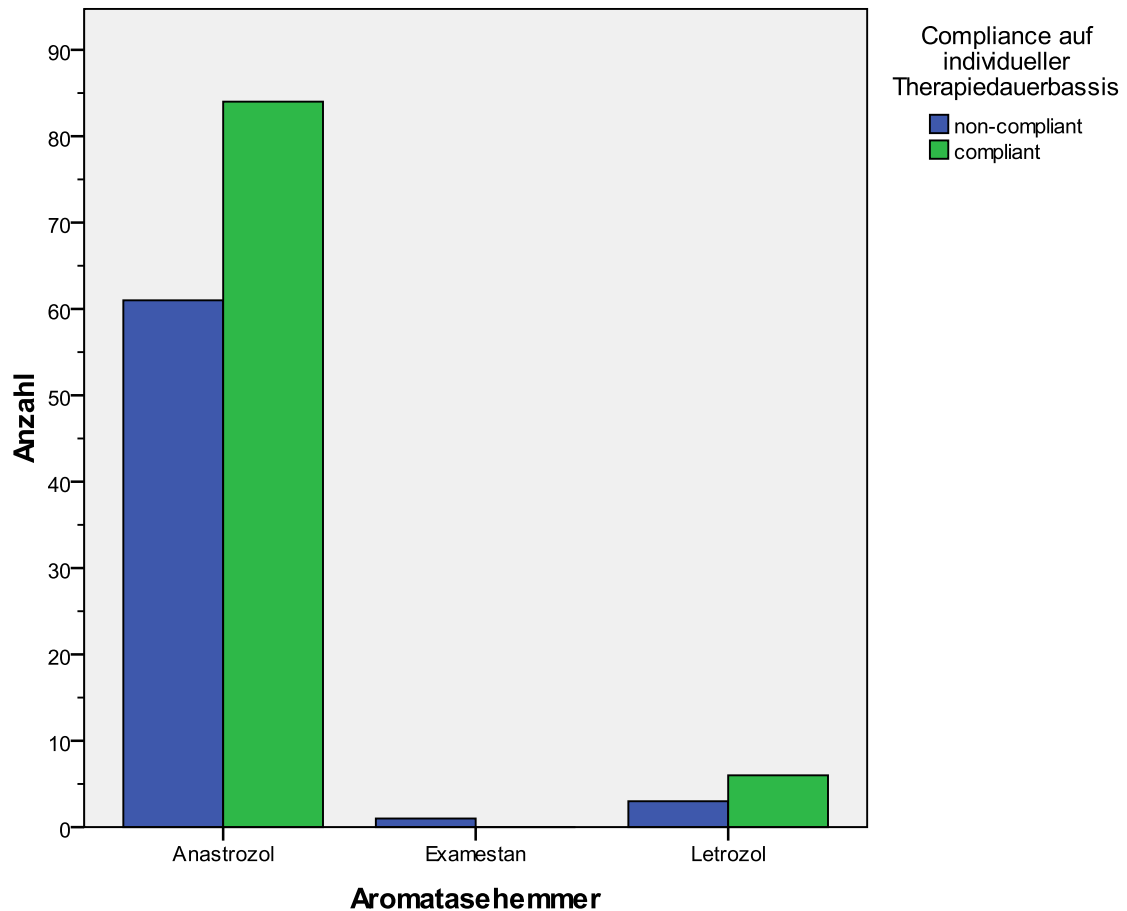
Hier wird die Compliance noch einmal graphisch dargestellt nach den verschiedenen Berechnungsgrundlagen für die Compliance.

Abbildung 6 Compliance für Patienten "self report", individueller und statischer Therapiedauer jeweils nach Interventionsgruppen



Es fällt auf, dass die Patientinnen sich selbst fast ausnahmslos als compliant einschätzten (vgl. Tbl 25), während die Rezeptdaten sich differenziert präsentieren, auch und gerade wenn nach Interventionsgruppen unterschieden wird.

Abbildung 7 Compliance nach individueller Therapiedauer und Aromatasehemmer



Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den anderen Aromatasehemmern, ist eine weitere Analyse nicht sinnvoll.

5.0 Diskussion

In Deutschland erkrankten im Jahr 2006 etwa 58.000 Frauen an Brustkrebs. Dabei ist mit einem Anteil von 29 % an der Gesamtrate der Krebserkrankungen Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Eine frühe Menarche, Kinderlosigkeit, hohes Alter bei Primipara, der späte Eintritt ins Klimakterium, Alkohol, Tabakkonsum, sowie eine familiäre Prädisposition erhöhen das Risiko für Brustkrebs. Der Einsatz von Ovulationshemmern (Pille), sowie die Hormonersatztherapie (HRT) werden kontrovers diskutiert, insgesamt scheinen sie aber das Risiko des Mammakarzinoms nur geringfügig zu beeinflussen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010).

Ein wichtiger Meilenstein in der adjuvanten Mammakarzinomtherapie ist die endokrine Behandlung mit Aromatasehemmern. Alle Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom können potentiell von einer Hormontherapie profitieren, welche die Mortalität um ca. 30% reduziert (BASO Association of breast surgery 2009). Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten entweder als ‚up-front‘ Therapie oder sequentiell nach Tamoxifen mit Aromatasehemmern behandelt werden. Tamoxifen als Monotherapie über 5 Jahre hat im Vergleich zu Aromatasehemmern als Primärtherapie, sequentiell oder als verlängerte Therapie das rezidivfreie Überleben verbessert und das Rezidivrisiko reduziert (Burstein H. 2010).

Als zentraler Aspekt der Patientenversorgung ist zunehmend die Compliance in der Langzeittherapie verschiedener Erkrankungen zu sehen. Nach dem Vater der Medizin Hippokrates ‚muss der Arzt nicht nur bereit sein, das richtige für ihn zu tun, sondern auch die Kooperation des Patienten zu optimieren‘ (Turner B.J. 2004). 23 Jahrhunderte später bleibt die Complianceforschung ein hochaktuelles Thema. Bonadonna und Valagussa haben gezeigt, dass Mammakarzinompatientinnen, die 85% oder weniger der angeordneten adjuvanten Chemotherapie erhalten haben, kürzere rezidivfreie Intervalle und Überlebensraten hatten, als diejenigen die die Therapie vervollständigten (Bonadonna G. 1981). Trotz der Ernsthaftigkeit der Erkrankung und der lebensbedrohlichen Situation wird bei der adjuvanten endokrinen Behandlung des Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern eine erniedrigte Compliance beobachtet. Aktuelle Studien zeigen einen Abfall der Compliance unter Aromatasehemmer von fast 30% nach einem Jahr (Ziller V. 2009).

Apotheken-Verordnungsdaten zufolge sind ca. 50% der Patientinnen bereits nach 15- bis 18-monatiger Aromatasehemmerbehandlung Non-compliant (Hadji 2007).

Häufige Dosierungsintervalle, schlechte Arzt-Patient-Kommunikation und Nebenwirkungen, wie Arthralgien und Knochendichteverlust -der zur Osteoporose führen kann-, sind bekannte Gründe für non-compliance (Hadji 2007), (Hadji 2010).

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, mit einfachen, in der täglichen Praxis umsetzbaren Interventionen, die Compliance der Patientinnen unter einer adjuvanten Aromatasehemmertherapie bei primärem Mammakarzinom zu verbessern. Außerdem wurde untersucht, in welcher Inzidenz Nebenwirkungen in der Praxis einer Aromatasehemmertherapie auftreten und wie sich die Inzidenz und der Schweregrad der Nebenwirkungen auf die Compliance auswirken. Ferner wurden bei der Complianceberechnung die sogenannten GAPs berücksichtigt, als die Zeit in welcher eine Patientin rechnerisch keine Medikamente zur Verfügung hatte. Damit konnten wir die Compliance individuell nach tatsächlicher Therapiedauer berechnen und sie somit objektivieren.

5.1 Interventionen und Compliance

Die Compliance stellt vor allem in der Onkologie eine große Herausforderung und ein vielschichtiges Problem dar. Die Cochrane Collaboration analysierte 30 randomisierte kontrollierte Studien in verschiedenen Indikationen, in denen u.a. Interventionen zur Compliance-Verbesserung in der Langzeittherapie überprüft wurden. Es konnte gezeigt werden, dass Interventionen wie zusätzliche Informationen über die Krankheit und die Behandlung, verstärkte Aufklärung und Beratung, Selbstkontrolle und/oder Ermutigungen die Therapietreue verbessern.(Haynes RB. 2003). Eine positive Arzt-Patienten-Beziehung, die häufige Überwachung und Feedback sind auch wichtig für eine gute Compliance (Hadji P. 2010).

Die von uns erhobene Complianceberechnung wurde in drei Auswertungsgrundlagen differenziert.

Die erste Auswertungsgrundlage entspricht der von den Patienten angegebene Compliance (Patient self-report). 96,2% der Patientinnen haben sich insgesamt als compliant beschrieben. Zwischen den Interventionsgruppen gibt es keine signifikanten

Verteilungsunterschiede. Ähnliche Ergebnisse zeigen aktuelle Studien, in denen die ‚self-reported adherence‘ dokumentiert wurde. In einer Studie mit 100 Patientinnen mit postmenopausalen Mammakarzinom haben sich alle (100%) als compliant dargestellt. In der Rezeptkontrollenanalyse hat es sich jedoch gezeigt, dass in der Anastrozolgruppe nur 69% der Patientinnen compliant waren (Ziller V. 2009).

In der zweiten Auswertungsgrundlage wurde die Compliance durch die numerische Anzahl der Medikamente pro Therapiezeitraum berechnet. Hierbei wurden aber Einnahmefehler und sogenannte GAPs nicht berücksichtigt. An dieser Stelle beträgt die Compliance insgesamt 76,8% innerhalb des ersten Jahres. Insgesamt zeigten sich zwischen den Interventionsgruppen im Chi2-Test keine signifikanten Verteilungsunterschiede.

In der dritten Grundlage wurden die GAPs und die Anzahl der übrigen Therapie-Medikamente nach der Einjahres-Abschlussvisite berücksichtigt. In dieser Auswertungsgrundlage wurde die Compliance statisch bei festgelegten 52 Wochen Therapiedauer und individuell nach tatsächlicher Therapiedauer (mind. 42 Wochen) berechnet.

Auffallend ist, dass die individuelle Therapiedauer als Berechnungsgrundlage der Compliance einen fast schon marginal signifikanten Verteilungsunterschied zeigt, der vor allem bei der deutlich niedrigeren Compliance der Kontrollen liegt (47% vs. 65% bei der schriftlichen bzw. 47 vs. 62% bei der mündlichen Intervention).

Numerisch ergibt sich somit für die Compliance bei der individuellen Therapiedauer ein marginal signifikanter Zugewinn in der Compliance von fast 37% bzw. 18 Prozentpunkte in der schriftlichen Interventionsgruppe ($c^2=2,86$; $p=0,090$), 15% bzw. 15 Prozentpunkte in der Mündlichen ($c^2=1,88$; $p=0,170$) und zwischen der mündlichen und schriftlichen Interventionsgruppen zeigt der Chi²-Test ($c^2=11$; $p=0,739$) keinerlei Hinweise auf eine Signifikanz.

Ähnliche Complianceergebnisse bestehen, wenn beide Interventionsgruppen gepoolt werden. In diesem Fall ergibt sich ebenso ein marginal signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Interventionen, schriftlich oder mündlich, im Sinne von zusätzlichen Informationen und als Patientenerinnerung unter Alltagsbedingungen hinsichtlich der Einnahme eines Aromatasehemmers in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms im Vergleich zur Standardaufklärung, könnten also innerhalb des ersten Therapiejahres zu einer Complianceverbesserung führen. Die schriftliche Patientenerinnerung, begleitet von Broschüren mit Material zur Brustkrebstherapie und Nachsorge, hat numerisch zu einen Zugewinn (+2,4 Prozentpunkte) in der Compliance im Vergleich zur mündlichen Interventionsgruppe geführt. Vermutlich liegt das daran, dass schriftliche Informationen im gewünschten Zeitraum und bei Bedarf wiederholt gelesen werden können.

5.2 Gründe für (Non-)Compliance

Ein besseres Verständnis der Gründe für eine Non-compliance, würde die Umsetzung der Strategien zu einer Complianceverbesserung in der adjuvanten Aromatasehemmertherapie erlauben (Bleret V. 2010). Hershman et al. haben in einer Kohortenstudie mit 8.769 Brustkrebspatientinnen die Gründe für den Abbruch der adjuvanten Hormontherapeutika untersucht. Es wurde gezeigt, dass Faktoren wie junges oder hohes Alter, eine Mastektomie und Komorbiditäten mit einem früheren Abbruch der Therapie korrelieren. Frauen unter 40 Jahre haben das höchste Risiko für eine Non-Compliance (Hershman DL. 2010).

In der Einjahresauswertung wurden im Sinne der sekundären Endpunkte unterschiedliche Faktoren wie Verträglichkeit, Nachlässigkeit und Vergesslichkeit analysiert, die vermutlich zu einem Therapieabbruch führen könnten. Zwischen den drei Gruppen (Kontroll-, mündliche Interventions- und schriftliche Interventionsgruppe) haben wir keine statistisch signifikante Verteilungsunterschiede gefunden. Die gleichen Faktoren wurden im Einzelnen für die Compliance- und die Non-Compliancegruppe studiert. Hier zeigte sich ebenfalls keine Signifikanz. Zu diesem Punkt ist aber die Validität der Testergebnisse fraglich, weil die Studie dafür nicht gepowert wurde, um endgültige Zahlen zu liefern.

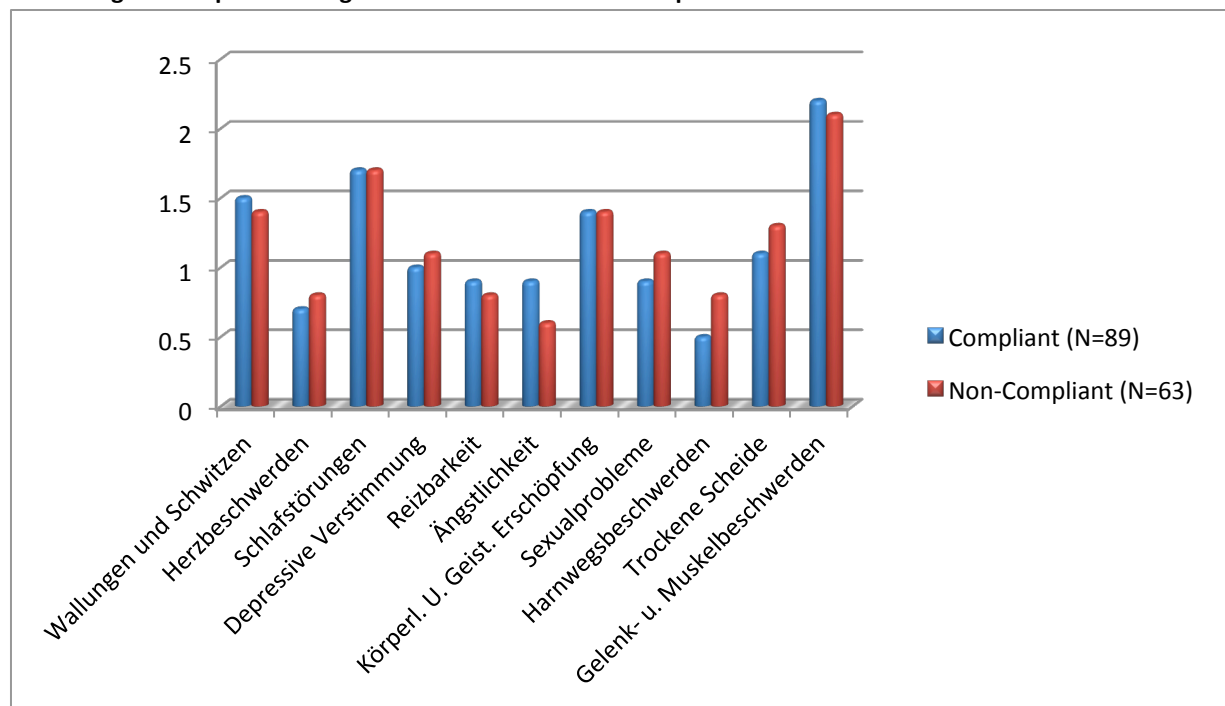
Zu der Frage wofür die Medikamenteneinnahme je nach Compliance unterbrochen wurde, gaben 100% der Non-Compliant Patientinnen an, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen zu haben. Hier zeigt sich eine marginale Signifikanz der Angaben. Bei der Auswertung verschiedener Nebenwirkungen, respektive der pharmakokinetischen Natur der Aromatasehemmer, konnten wir keine signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen zeigen. 25% der Compliant- und 0%

(keine) der Non-Compliant Patientinnen gaben Knochen- und Muskelschmerzen an. Im Vergleich zu Frauen ohne die genannten Symptome ist das Auftreten dieser Symptome in den ersten 3 Monaten der Therapie ein nützlicher Biomarker, der ein stärkeres Ansprechen auf die endokrine Therapie vorschlägt (Cuzick J 2008) und ist mit einer signifikant verbesserten Gesamtüberlebenszeit assoziiert (Hadji, Kieback et al. 2012).

5.2.1 Menopause rating scale (MRS)

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Menopause rating scale, als standardisierter Fragebogen (s. Anhang) über die Lebensqualität zu klimakterischen Beschwerden, die ebenso durch Aromataseinhibitoren verursacht werden können, im Bezug auf die Compliance und die Interventionsgruppen studiert.

Abbildung 8 Menopause rating scale: Mittelwerte nach Compliance



Bisherige Studien haben die Tolerabilität der verschiedenen Aromatasehemmer mit der Lebensqualität verglichen. Dixon et al. zeigten in einer prospektiv randomisierten Studie mit 181 postmenopausalen ER-positiv Brustkrebspatientinnen, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Anastrozol und Letrozol gibt (Dixon JM. 2011). Fallowfield et al. haben die Lebensqualität zwischen Tamoxifen und Examestan in einer prospektiven randomisierten Studie mit 582 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen verglichen und dargestellt. Verwendet wurden die FACT-B und ES Fragebögen (Functional

Assessment of Cancer Therapy Breast and Endocrine Subscale), deren Design mit dem der MRS (Menopause Rating Scale) vergleichbar ist. Es wurden keine Unterschiede in der Lebensqualität beobachtet (Fallowfield L.J. 2006).

In der vorliegenden Studie haben 92,4% (N=158/171) der Patientinnen Anastrozol eingenommen, deshalb wäre es nicht sinnvoll die Aromatasehemmer miteinander zu vergleichen. Interessante Ergebnisse liefert aber die MRS zwischen den Compliant- und Non-Compliantpatientinnen. Fast alle endokrinen Symptome, wie Hitzewallungen, Sexualprobleme, Schlafstörungen etc. zeigen in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Nur für das Item Ängstlichkeit zeigt sich eine Signifikanz. Die Compliant Patientinnen (s. Abb. 8) waren ängstlicher. Die Angst, als Hinweis, dass sich Massverhältnisse im Seelenhaushalt verändern und dass Umbildungen nötig sind (Freud 1936), könnte zu einer Complianceverbesserung führen.

Zwischen den Interventionsgruppen zeigten sich auch signifikante Unterschiede. In der mündlichen Interventionsgruppe traten häufiger die Symptome ‚Sexualprobleme‘ und ‚Trockene Scheide‘ als in der schriftlichen Gruppe auf. Das liegt vermutlich an dem Vertrauen der Patientinnen an die Studienärzte, Aspekte persönlicher Natur mitzuteilen, weil sie durch die regelmäßige (Interventions-)Telefonate eine vertrauensvolle Beziehung während des vorigen Jahres aufgebaut haben.

5.2.2 Patientenprofile für Compliance

Aus den bisherigen Studien wurden bestimmte Faktoren mit einer mangelnden Compliance assoziiert. Weitere Faktoren und Persönlichkeitsmerkmale, wie z.B. die Verträglichkeit oder die Ängstlichkeit, haben wir in dieser Studie analysiert. Das vorliegende Studiendesign erlaubt uns aber nicht, die Patientenprofile, als komplexe Strukturen der einzelnen Persönlichkeitscharakteristika, direkt mit der Compliance zu vergleichen. Zu diesem Punkt wäre eine Sekundäranalyse, wo es nach möglichen Profilvariablen gesucht wird, notwendig.

5.3 Schlussfolgerung

Aktuell wurden in den meisten Studien bislang nur unzufriedenstellende Compliancewerte publiziert. Besonders in der Onkologie sind die Compliancezahlen sehr niedrig und fallen in der Literatur nach einem Therapiejahr um die 50% ab. Die in der vorliegenden Arbeit vorgelegten Ergebnisse bestätigen diese niedrigen Werte wenn man die Kontrollgruppe (47,1%) betrachtet. Die beiden Interventionsgruppen haben numerisch verbesserte

Compliancewerte gezeigt. Vergleicht man die einzelnen Gruppen miteinander, so zeigt sich zwischen Kontrollen und schriftlichen Interventionsgruppen ein marginales χ^2 -Test, sowie zwischen Kontrollen und mündlichen Interventionsgruppen und zwischen den mündlichen und schriftlichen Interventionsgruppen keinerlei Hinweise auf eine Signifikanz. In Zukunft sollen prospektiv randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen die Patientenprofile und die Mechanismen identifizieren, die zu einer besseren oder schlechteren Compliance führen können. Die Complianceproblematik wird sicherlich für lange Zeit noch ein sehr spannendes Forschungsgebiet bleiben.

6.0 Zusammenfassung

6.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Eine entscheidende Voraussetzung für die Wirksamkeit einer Therapie ist die Patientencompliance. Die Complianceraten für verschiedenste medikamentöse Therapieformen chronischer Erkrankungen in der Literatur liegen häufig bei nur 40% bis 50% schon nach wenigen Monaten.

Hinsichtlich der, über die Zeit, so deutlich abnehmenden Compliance unter adjuvanter antihormoneller Therapie des Mammakarzinoms, erscheint es sinnvoll die Patientin regelmäßig an die Einnahme zu erinnern und durch gezielte Informationen ein verbessertes Krankheitsverständnis und eine höhere Motivation zu erreichen.

Methoden

In dieser Studie wurden 181 Patientinnen aufgenommen und randomisiert, die auf Grund eines primären Mammakarzinoms eine adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer erhalten haben. Geplant war ein monozentrischer, dreiarmer, teilverblindeter, randomisierter Parallelgruppenvergleich über 12 Monate. Die Diagnosestellung und Therapie erfolgten unabhängig von der Studie, entsprechend den aktuellen Leitlinien der Mammakarzinomtherapie und zeitnah zur Randomisierung.

Es sollte erstmals gezeigt werden, ob eine schriftliche oder mündliche Intervention mit Informationsinhalt und als Erinnerung die Compliance verbessert und ob bestimmte Faktoren die Compliance beeinflussen. Geplant waren gezielte Informationen, Motivation und Erinnerung mittels, in definierten Abständen verschickten Serienbriefen und Broschüren bzw. Telefongesprächen im Sinne strukturierter Interviews nach 1, 2, 10, 20 und 33 Wochen im ersten Jahr.

Wir untersuchten die Compliance mit detaillierten Fragebögen und zusätzlich durch eine Rezeptkontrolle der Krankenhausakte sowie durch Telefonate bei den behandelten Ärzten. Eine Patientin wurde als Compliant betrachtet, wenn eine Compliance von 80% oder mehr erreicht wurde.

Ergebnisse

Die Basisauswertung zeigte keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Aufnahmecharakteristika des Patientenkollektivs.

96,9% des Patientenkollektivs präsentierte sich bei der 1-Jahres Visite als Compliant (Patient self report). Respektive der Rezeptkontrollen und den GAPs blieben nur 47,1% (Kontrollgruppe) vs. 64,7% (Schriftliche Intervention) und 62,3% (Mündliche Intervention) der Patientinnen nach 12 monatiger Aromatasehemmertherapie Compliant. Rein numerisch ergibt sich für die Compliance ein marginal signifikanter Zugewinn in der Compliance von fast 37% bzw. 18 Prozentpunkte in der schriftlichen Interventionsgruppe ($c^2=2,86$; $p=0,090$), 15% bzw. 15 Prozentpunkte in der Mündlichen ($c^2=1,88$; $p=0,170$) im Vergleich zur Kontrollgruppe und zwischen der mündlichen und schriftlichen Interventionsgruppen zeigt der Chi²-Test ($c^2=11$; $p=0,739$) keinerlei Hinweise auf eine Signifikanz. Bezüglich der Persistenz zeigte sich ein signifikanter Anstieg zwischen Kontrollen und schriftlicher Interventionsgruppe ($t=4,297$; $p=0,038$).

Für die Items ‚Ängstlichkeit‘ zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,028$) zwischen Compliant und Non-Compliant Patientinnen. Compliant Patientinnen waren ängstlicher.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss einer schriftlichen und einer mündlichen Intervention auf die Compliance. Es zeigten sich ein marginal signifikanter Compliancezugewinn, sowie ein signifikanter Anstieg der Persistenz in der schriftlichen Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

Diese Erkenntnisse erfordern eine kritische klinische Interpretation und die Umsetzung in evidenzbasierte Betreuungskonzepte.

Schlüsselwörter

Compliance, Aromatasehemmer, Mammakarzinom, endokrine Therapie

6.2 English Summary

Background

An important precondition for the effectiveness of a therapy is patient compliance. The level of adherence of various pharmacological therapies in chronic diseases is predominantly low and is often only 40% to 50% after a few months.

Regarding the decreasing compliance over the time in the adjuvant anti-hormonal breast cancer therapy, it seems appropriate, to remind patients regularly to take the prescribed medication, to achieve an improved understanding of the disease and increased motivation.

Methods

We included and randomized 181 patients who had received surgery for their primary breast cancer at our hospital and thereafter had been assigned to an adjuvant endocrine treatment. Our study is a single-center, three-armed, partially blind, randomized parallel group comparison over 12 months. The diagnosis and treatment occurred independently of the study, according to current guidelines for breast cancer therapy and close in time to randomization.

This is the first study investigating, whether a written or oral intervention with information content and as a reminder, can improve compliance. Reminders and information were performed at 1, 2, 10, 20 and 33 weeks in the first year.

The adherence rate has been evaluated by a patient-self-report-questionnaire and by checking prescriptions of the hospital and local physician medical charts. A patient was considered as adherent if a tablet intake of 80% or more was achieved.

Results

We observed no significant mean differences between the groups regarding the baseline characteristics.

96.9% of the patient population reported to be compliant at the 1-year visit (patient self report). According to the prescription check and the GAPs, only 47.1% (control group) vs. 64.7% (written intervention) and 62.3% (oral intervention) of the patients were still classified as compliant after 12 months of aromatase inhibitor therapy. We report a marginally

significant increase in the compliance of almost 37% and 18 percentage points in the written intervention group ($\chi^2 = 2.86$, $p = 0.090$), 15% and 15 percentage points in the oral group ($\chi^2 = 1.88$, $p = 0.170$) compared to the control group. Between the oral and written intervention groups the Chi2-test shows ($\chi^2 = 11$, $p = 0.739$) showed no significant differences.

We found a significant difference ($p = 0.028$) in the items 'anxiety' with regard to compliant and non-compliant patients. Compliant patients were more anxious.

Conclusion

The present study investigated the impact of a written and an oral intervention on compliance. We state a marginally significant increase in compliance, as well as a significant rise in persistence in the written intervention group compared to the control group.

These new findings require a critical clinical interpretation and implementation in evidence-based care approaches.

Key words

Compliance, adherence, aromatase inhibitors, breast cancer, endocrine treatment

7.0 Anhang

7.1 Fragebogen

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Pat-Nr.:

A

Sehr geehrte Patientin,
dieser Fragebogen soll uns helfen Sie bei der Einnahme Ihres Medikamentes zu unterstützen.

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie alle Fragen beantwortet haben. Sollten Sie Schwierigkeiten haben, eine Frage zu beantworten, geben Sie die Antwort, die am besten passt.

1. Vergessen Sie gelegentlich die Einnahme Ihrer Medikamente? ☐ ja ☐ nein

2. Sind Sie gelegentlich nachlässig bei der Einnahme Ihrer Medikamente? ☐ ja ☐ nein

3. Unterbrechen Sie manchmal Ihre Medikamenteneinnahme, wenn Sie sich besser fühlen? ☐ ja ☐ nein

4. Wenn Sie sich manchmal nach Medikamenteneinnahme schlechter fühlen, unterbrechen Sie dann die Einnahme? ☐ ja ☐ nein

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Pat-Nr.: _____

B1

1. Nehmen Sie Arimidex noch ein?

☐ ja

☐ nein

2. Wie gut haben Sie das Medikament vertragen?

☐ 1
sehr gut

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5
sehr schlecht

3. In der Zeit der Einnahme - haben Sie die Einnahme des Medikamentes unterbrochen?

☐ nie

☐ teilweise

☐ ja, ich habe die Einnahme vollständig abgebrochen

4. wenn ja, weshalb?

☐ Nebenwirkungen: _____

☐ auf ärztlichen Rat

☐ ich möchte dieses Medikament nicht mehr einnehmen, weil ich _____

☐ ich habe die Medikamenteneinnahme vergessen

☐ Sonstiges: _____

5. Wer stellt Ihre Rezepte aus?
Mehrfachnennungen möglich!

☐ Facharzt

☐ Hausarzt

☐ Klinik

6. Haben Sie zusätzlich Muster/Probepäckchen erhalten?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, wie viele? _____

7. Gab es bei der Rezeptanforderung Probleme?

☐ ja

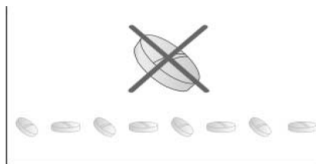
☐ nein

Wenn ja, welche? _____

B2

8. Es gibt verschiedene Typen von Patienten in Bezug auf die Medikamenteneinnahme. Welchem Typ würden Sie sich selbst zuordnen?

Einnahme des Medikamentes erfolgt:



☐ nie, obwohl es der Arzt verordnet hat



☐ nie besonders gerne, immer nur wenn daran gedacht



☐ immer mal wieder vergessen



☐ am Anfang ja, dann weniger



☐ immer

9. Wie lange haben Sie das Medikament eingenommen? _____ Monate bis wann? _____

10. Sie sollten täglich eine Tablette einnehmen. Es kann aber durchaus vorkommen, dass man einmal eine Tablette nicht einnimmt.

Wieviele Tabletten haben Sie tatsächlich im Laufe des letzten Jahres eingenommen?

- ☐ keine
☐ wenige
☐ weniger als die Hälfte
☐ ca. die Hälfte
☐ mehr als die Hälfte
☐ fast alle
☐ alle

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Pat-Nr.:

C1

Wenn Sie Arimidex eingenommen haben, machen Sie bitte Kreuze bei den auf Sie zutreffenden Nebenwirkungen / Beschwerden!

	keine 0	leicht 1	mittel 2	stark 3	sehr stark 4
1. Wallungen, Schwitzen (aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schlafstörungen (Einschlaf-, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Agressivität)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Körperliche und geistige Erschöpfung (allgemeine Leistungsminderung, Vergesslichkeit, Konzentrationsschwäche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Harnwegsbeschwerden (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, ungewollter Harnabgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Pat-Nr.:

C2

1. Wann wurde Brustkrebs bei Ihnen diagnostiziert? Monat Jahr

2. Kennen Sie Ihre "Tumorformel"? ☐ nein ☐ ja Größe in cm

Lymphknotenbefall ☐ nein ☐ ja

Streuung in andere Organe ☐ nein ☐ ja

wenn "Ja", welche?

Hormonrezeptor ☐ positiv ☐ negativ

3. Hatten Sie das Gefühl bei der Auswahl der medikamentösen Behandlung ein Mitspracherecht zu haben? ☐ nein ☐ wenig ☐ ja ☐ sehr

4. Wurden Ihnen die Wirkungen und Nebenwirkungen Ihres Medikamentes erklärt? ☐ nein ☐ wenig ☐ befriedigend ☐ gut

5. Wie viele Medikamente nehmen Sie **zusätzlich** zu Arimidex regelmäßig ein? Anzahl

6. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen? schlecht ausgezeichnet

7. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen? schlecht ausgezeichnet

Datum

7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.2.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DEUTSCHE VERORDNUNGS-/APOTHEKENDATEN FÜR TAMOXIFEN UND AROMATASEHEMMER	26
ABBILDUNG 2 STUDIENDESIGN	32
ABBILDUNG 3 KAPLAN MEIER COMPLIANCE (MPR>80%) NACH INTERVENTIONSGRUPPEN UND UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER GAP's	69

7.2.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 PTNM KLASSIFIKATION DES MAMMAKARZINOMS AUS (BALTZER, 2000)	14
TABELLE 2 GENERELLES THERAPEUTISCHES VORGEHEN GEMÄß ST. GALLEN 2007	23
TABELLE 3 COMPLIANCEBESTIMMUNG	36
TABELLE 4 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	46
TABELLE 5 INTERVENTIONSGRUPPEN	47
TABELLE 6 PATIENTINNEN ERFÜLLEN EINSCHLUSSKRITERIEN NACH INTERVENTIONSGRUPPE	47

7.3 Literaturverzeichnis

Aebi S., Davidson T., Gruber G. & Castiglione M. „Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.“ *Annals of Oncology* , 2010: 21 (Supplement 5): v9–v14.

Anderson, W. F., A. S. Reiner, et al. (2007). "Shifting breast cancer trends in the United States." *J Clin Oncol* **25**(25): 3923-3929.

Hadji et al. „Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms.“ *Posterpräsentation auf der 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Lübeck*, 2007.

Baltzer. *Praxis der gynäkologischen Onkologie*. Stuttgart, Thieme, 2000.

Barnett G., Shah M., Redman K, Easton D., Ponder B., Pharoah P. „Risk Factors for the incidence of breast cancer: Do they affect survival from the disease?“ *Journal of Clinical Oncology*, 2008: 3310-16.

BASO Association of breast surgery, Guidelines. „Surgical Guidelines for the management of breast cancer.“ *EJSO*, 2009: 1-22.

Baum, M. „The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal patients: factors influencing the success of patient recruitment.“ *Eur J Cancer* **38**(15), 2002: 1984-6.

Bland. „The Halsted Mastectomy: Present Illness and past history.“ *The western Journal of Medicine*, 1981: 549-555.

Bleret V., Collignon J., Coucke P., Cusumano P., Herman P., Jerusalem G., Maweja S., et al. „Adherence to long-term medication: the particular case of the adjuvant endocrine therapy for breast cancer.“ *Rev Med Liege*, 2010: 405-8.

Bonadonna G., Valaussa P. „Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer.“ *N Engl J Med.*, 1981: 10-5.

Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder F., Castiglione M., Jungi W. F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J. P., „First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research.“ *J Clin Oncol*, 1994: 12 (10):2071-2077.

Brueggemeier, R.W., J.C. Hackett and E.S. Diaz-Cruz. „Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer.“ *Endocr Rev* 26(3), 2005: 331-45.

Burstein H., Prestrud A., Seidenfeld J., Anderson H., et al. „American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer.“ *Journal of Clinical Oncology*, 2010: 1-22.

Cancer, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. „Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.“ *Lancet*, 1997: 1047-59.

Caro, J.J., K.J. Ishak, K.F. Huybrechts, et. al. „The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice.“ *Osteoporos Int* 15(12), 2004: 1003-8.

Chu SY, Lee NC, Wingo PA, Senie RT, Greenberg RS, Peterson HB. „The Relationship between Body Mass and Breast Cancer among Women enrolled in the Cancer and Steroid Hormone Study.“ *J Clin Epidemiol Vol. 44, No. 11*, 1197-1206, 1991: 1197-1206.

Clowes, J.A., N.F. Peel and R. Eastell. „The impact of monitoring an adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial.“ *J Endocrinol Metab* 89(3), 2004: 1117-23.

Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L, ATAC Trialists' Group. „Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial.“ *Lancet Oncol.*, 2008: 1143-8.

In *Gynäkologie & Geburtshilfe*, von Holzgreve, Jonat Dietrich, 267-288. Springer Verlag, 2007.

Dahlman-Wright, K., V. Cavailles, et al. (2006). "International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors." *Pharmacol Rev* 58(4): 773-781.

Dixon JM., Renshaw L., Langridge C., Young OE., McHugh M., Williams L., Murray J., Macaskill EJ., McCaig F., Dixon OM., Fallowfield LJ. „Anastrozole and Letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability.“ *Breast Cancer Res Treat.*, 2011: 741-9.

EBCTCG. „Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.“ *Lancet* , 1998: (9114):1451-1467.

Fallowfield L.J., Bliss J.M., Porter L.S., Price M.H., Snowdon C.F., Jones S.E., Coombes R.C., Hall E. „Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: A Randomized Trial of Exemestane Versus Continued Tamoxifen After 2 to 3 Years of Tamoxifen in Postmenopausal Women With Primary Breast Cancer.“ *Journal of Clinical Oncology*, 2006: 910-7.

Fischer, B., J.H. Jeong, J. Diagnam, et al. „Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer.“ *J Natl Cancer Inst Monogr* (30), 2001: 62-6.

Freud, Anna. *Das Ich und die Abwehrmechanismen*. 1936.

Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. „Case-Control Study of Anthropometric Measures and Breast Cancer Risk.“ *Int. J. Cancer*: 99, 2002: 445-452.

Gause A, Pfreundschuh M, Diehl V. „Mammakarzinom. In: Clasen M, Diehl V, Kochsiek K, Hrsg.“ *Innere Medizin. München - Wien - Baltimore: Urban und Schwarzenberg*, 1994: 151-154.

GeKiD. „ Krebs in Deutschland.“ *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland*, 2006: Saarbrücken.

„Gesundheitsberichterstattung des Bundes .“ *Robert Koch Institut*, 2005.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, RKI. „Krebs in Deutschland 2006.“ *Robert Koch Institut*, 2010: 56.

Hadji P, Asmar L, van Nes JG, Menschik T, Hasenburg A, Kuck J, Nortier JW, van de Velde CJ, Jones SE, Ziller M. „The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies.“ *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2010.

Hadji, P., D. G. Kieback, et al. (2012). "Correlation of treatment-emergent adverse events and clinical response to endocrine therapy in early breast cancer: a retrospective analysis of the German cohort of TEAM." *Ann Oncol*.

Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Dornoff W, Tessen HW, Menschik T, Kuck J, Melchert F, Hasenburg A. „Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy.“ *Ann Oncol.* , 2009: 1203-9.

Hadji P. „Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy.“ *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010: 156-66.

Hadji, Ziller, Torode, Jackisch. „Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms.“ *Frauenarzt* 48, 2007: 2-6.

Haffty B. G., Fischer D., Beinfeld M., McKhann C. „Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991: 21 (2):293-298.

Halverson K. J., Perez C. A., Kuske R. R., Garcia D. M., Simpson J. R., Fineberg B. „Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992: 23 (2):285-291.

Haylock B. J., Coppin C. M., Jackson J., Basco V. E., Wilson K. S. „Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000: 46 (2):355-362.

Haynes RB., McDonald H., Garg AX., Montague P. „Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications.“ *the cochrane library*, 2003: 1-55.

Haynes, R.B., P. Montague, T. Oliver, et al. „Interventions for helping Patients to follow prescriptions for medications.“ *Cochrane Database Syst Rev* (2), 2000: CD000011.

Hershman DL., KKushi LH., Shao T., Kershenbaum A., Tsai WY., Fehrenbacher L., Lin Gomez S., Miles S., Neugut AI. „Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8769 early stage breast cancer patients.“ *J Clin Oncol*, 2010: 4120-8.

Howell, A., J. Cuzick, M. Baum, et al. „Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.“ *Lancet* 365(9453), 2005: 60-2.

Huang E., Buchholz T. A., Meric F., Krishnamurthy S., Mirza N. Q., Ames F. C., Feig B. W., Kuerer H. M., Ross M. I., Singletary S. E., McNeese M. D., Strom E. A., Hunt K. K. „Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences.“ *Cancer*, 2002: 95 (10):2059-2067.

Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JAE, Rosner B, Speizer FE, Hankinson SE. „Waist Circumference, Waist:Hip Ratio and Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Study.“ *Am J Epidemiol* Vol. 150, No 12, 1999.

„Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.“ *S3 Leitlinie Mammakarzinom*, 2008: 102-104.

ISPOR. „International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Tenth Annual International Meeting Contributed Presentaion Abstracts.“ *Value Health* 8(3), 2005: 237-419.

Jobsen J. J., van der Palen J., Meerwaldt J. H. „The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy.“ *Eur J Cancer*, 2001: 37 (15):1820-1827.

K. Goerke, J. Steller, A. Valet. „Klinikleitfaden Gynäkologie & Geburtshilfe 7.Auflage.“ 2008: 676-677.

Karabali-Dalamaga S., Souhami R. L., O’Higgins N. J., Soumilas A., Clark C. G. „Natural history and prognosis of recurrent breast cancer.“ *BMJ*, 1978: 2 (6139):730-733.

Katz A., Strom E. A., Buchholz T. A., Theriault R., Singletary S. E., McNeese M. D. „The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001: 50 (3):735-742.

Kreienberg R, Kopp L, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A et al. „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik.“ *ISTO - Informationszentrum für Standards in der Onkologie*, 2004: München: Zuckschwerdt-Verlag.

Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W. „Pathomorphologie des Mammakarzinoms.“ *Manual Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. Auflage, München*, 2007.

Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W. „Pathomorphologie des Mammakarzinoms. In Tumorzentrum München. Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und.“ *Mammakarzinome. München: TZM-München*, 1998: 11-24.

McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, Fahey TP. „Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer.“ *Br J Cancer*. 2008, 2008: 1763-8.

Müller. „A general statistical principle for changing a design any time during the course of a trial.“ *Statistics in medicine* , 2004: 23.

Newman L.A., Kuerer H.M., Hunt K.K., Kroll S.S., Ames F.C., Ross M.I., Feig B.W., Singletary S.E. „Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction .“ *Ann Surg Oncol* , 1998: 7:620-626. [AGO].

P., H. (2010). "Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy." *Crit Rev Oncol Hematol*: 156-166.

Partridge, A. H., L. Archer, et al. (2010). "Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104." *J Clin Oncol* **28**(14): 2418-2422.

Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. „Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer.“ *J Clin Oncol.* , 2008: 556-562.

Partridge, A.H., J. Avorn, P.S. Wang, et al. „Adherence to therapy with oral antineoplastic agents.“ *J Natl Cancer Inst* **94**(9), 2002: 652-61.

Partridge, A.H., P.S. Wang, E.P. Winer, et al. „Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer.“ *J Clin Oncol* **21**(4), 2003: 602-6.

Pschyrembel. „Klinisches Wörterbuch.“ 2004: 260. Auflage.

Riede UN, Wiestler OD. Müller HJ. „Autonomes Zellwachstum (Tumorpathologie). In: Riede UN, Schäfer HE, Hrsg.“ *Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart - NewYork: Thieme*, 1995: 344-392.

S, Jones. *31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2008: Abstract 15.

„Satellitensymposium und meet the expert-Endokrine Therapie des Mammakarzinoms. Compliance erhalten, Überlebensvorteil sichern.“ *29. Deutscher Krebskongress*, 2010.

Schwaibold F., Fowble B. L., Solin L. J., Schultz D. J., Goodman R. L. „The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991: **21** (2):299-310.

Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. „Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women.“ *JAMA*, 1995: 137-42.

„Statistisches Bundesamt.“ *Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht*, 2005: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.htm>.

Taylor M. E., Perez C. A., Halverson K. J., Kuske R. R., Philpott G. W., Garcia D. M., Mortimer J. E., Myerson R., Radford D., Rush C. „Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer.“ *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 1995: **31** (4):753-764.

Thomssen, C., A. Scharl, et al. (2011). "AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Update 2011." *Breast Care (Basel)* **6**(4): 299-313.

Turner B.J., Hecht F. „Improving on a Coin Toss To Predict Patient Adherence to Medications.“ *Annals of internal Medicine*, 2004: 1004-6.

Untch, M., Sillek, Bauernfeind, I., Reiser, M. und Hepp, H. „Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms- State of the art.“ *München, Wien, New York, Zuckerschwerdt Verlag*, 2004.

van Tienhoven G., Voogd A. C., Peterse J. L., Nielsen M., Andersen K. W., Mignolet F., Sylvester R., Fentiman I. S., van der Schueren E., van Zijl K., Blichert-Toft M., Bartelink H., van Dongen J. A. „Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group.“ *Eur J Cancer*, 1999: 35 (1):32-38.

Waterhouse, D.M., K.A. Calzone, C. Mele, et al. „Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectric monitoring.“ *J Clin Oncol* 11(6), 1993: 1189-97.

WHO. „Adherence project.“ *WHO-Publications*, 2003.

Wogen, J., C.A. Kreilick, R.C. Livornese, et al. „Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting.“ *J Manag Care Pharm* 9(5), 2003: 424-9.

Yardley. „Poster REAL trial.“ *San Antonio Breast Cancer Symposium, USA*, 2009.

Ziller V., Klader M., Albert U.-S., Holzhauer W., Ziller M., Wagner U. & Hadji P. „Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer.“ *Annals of Oncology* 20, 2009: 431-436.

7.4 Tabellarischer Lebenslauf

- **Persönliche Angaben**

Geburtsdatum 5. April 1984
Geburtsort Heraklion, Griechenland
Eltern Dr. med. Emmanuel Kyvernitakis
 Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie
 Fotini Kyvernitaki, geb. Tavla
 Medizinisch Technische Assistentin

- **Akademische Laufbahn**

06/2010-bis Dato Assistenzarzt in der Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin
 UKGM, Marburg, Direktor: Herr Prof. Dr. med. S. Schmidt
04/2004 - 05/2010 Studium der Humanmedizin an der Phillips-Universität zu
 Marburg, Gesamtnote: gut
 Staatsexamina:
 28.05. 2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 30.03.2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2003 – 04/2004 Studium der Zahnmedizin an der Phillips-Universität zu Marburg

- **Schullaufbahn**

09/1990 - 06/2002 Grundschule und Gymnasium, Heraklion und Rhodos
 Schulabschluss 03.07.2002: Abitur, Note: Sehr gut

- **Wissenschaftliche Interessen**

Versorgungsforschung beim Mammakarzinom
Osteoporose und Osteoonkologie
Vermeidung von Frühgeburtslichkeit
Mehrlingsschwangerschaften

- **Gutachtertätigkeit**

Case reports in Perinatal Medicine, De Gruyter Verlag

- **Sprachen**

Deutsch, Griechisch

Englisch (Certificate of Proficiency, University of Michigan, USA)

7.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Albert, Arabin, Aumüller, Barth, Barthsch, Basler, Baum, Baumann, Bette, Beyer, Bien, Bock, Bolm, Cetin, Christiansen, Daut, Duda, Engenhardt-Cabilic, Feuser, Geks, Gemsa, Geus, Goerke, Görg, Gotzen, Griss, Grzeschik, Gudermann, Hadji, Happle, Hoyer, Hörle, Kalder, Kann, Kern, Kienapfel, Klose, Koolman, Köhler, Kretschmer, Kroll, Kühnert, Lange, Lehmann, Lohoff, Lorenz, Löffler, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Ramaswamy, Reichel, Remschmidt, Renz, Richter, Rosenow, Rothmund, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Seifart, Seitz, Slenska, Steiniger, von Knobloch, Vogelmaier, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Wilke, Wulf, Ziring, Zwiorek.

7.6 Danksagung

Rückblickend stellt sich für mich die Promotionsphase als einer der intensivsten Lebensabschnitte dar. Die Erstellung der vorliegenden Arbeit war für mich ein Erkenntnis- und Lernprozess, der mich neben der Euphorie und Spannung wissenschaftlicher Höhenflüge auch die Geduld für eine manchmal nicht enden wollende Arbeitsphase lehrte.

Herrn Professor Dr. med. Peyman Hadji danke ich herzlichst für die Anregung zu dieser Arbeit, die großartige Unterstützung bei der Durchführung und kontinuierliche Betreuung sowie für die Korrektur. Seine Begeisterungsfähigkeit ist mir ein großes Vorbild.

Selbstverständlich richtet sich mein Dank auch an die vielen emsigen MitarbeiterInnen und KollegInnen der an dieser Studie beteiligten Kliniken und Praxen, ohne deren Hilfe die Rekrutierung der Patientinnen und die Erfassung der Daten nicht denkbar gewesen wäre.

Ganz besonderen Dank schulde ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Volker Ziller, sowie dem gesamten Team des Arbeitsbereichs Osteologie der Universitätsfrauenklinik Marburg, insbesondere Herrn Thomas Bauer, Frau Martina Struck, Frau Eva Funk und Frau Alexandra Glöser für die freundliche und freundschaftliche Unterstützung auf vielfältige Art und Weise, außerdem Herrn Dr. Olaf Hars vom Biometrischen Institut Hars in Berlin für die kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Dr. Dana Knöll und Dr. Astrid Storch dafür, dass sie sich immer Zeit nahmen wenn ich Hilfe brauchte.

Meinen Patientinnen, die durch ihre Kooperation und ihr Einverständnis die klinische Forschung überhaupt ermöglichten.

Meinen Eltern, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen und nicht nur durch die Unterstützung meines Studiums meinen bisherigen Weg prägten.

7.7 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel ‚Einfluss einer schriftlichen oder mündlichen Patientenerinnerung unter Alltagsbedingungen auf die Compliance hinsichtlich der Einnahme eines Aromatasehemmers in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms im Vergleich zur Standardaufklärung, im Rahmen der Versorgungsforschung.‘ in der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. P. Hadji ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 10. Juli 2012,

Ioannis Kyvernitakis